

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Medicina Interna**



**TESIS DOCTORAL**

**Alteraciones de las disacaridasas intestinales en el  
alcoholismo agudo y en el crónico**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**Julio García Paredes**

**Madrid, 2015**

Julio García Paredes

TP  
1982  
213



x-53-004986-3

ALTERACIONES DE LAS DISACARIDASAS INTESTINALES  
EN EL ALCOHOLISMO AGUDO Y EN EL CRONICO

Departamento de Medicina Interna  
Facultad de Medicina  
Universidad Complutense de Madrid  
1982



BIBLIOTECA

**Colección Tesis Doctorales. Nº 213/82**

© Julio García Paredes  
Edita e imprime la Editorial de la Universidad  
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía  
Noviciado, 3 Madrid-8  
Madrid, 1982  
Xerox 9200 XB 480  
Depósito Legal: M-31612-1982



HOSPITAL CLINICO DE SAN CARLOS

DE LA  
FACULTAD DE MEDICINA

MADRID - 3

D. VICENTE GILSANZ GARCIA, Catedrático de Patología Médica, de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

CERTIFICO, que D. JULIO GARCIA PAREDES, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación correspondiente a su Tesis Doctoral, titulado "ALTERACIONES DE LAS DISACARIDAS INTESTINALES EN EL ALCOHOLISMO AGUDO Y EN EL CRONICO"

Revisado el presente trabajo, quedo conforme con su presentación para que sea juzgado y, para que conste y surta los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Madrid a cuatro de Mayo de mil novecientos ochenta y uno.



*M. Gilsanz*



- I -

ALTERACIONES DE LAS DISACARIDASAS INTESTINALES  
EN EL ALCOHOLISMO AGUDO Y EN EL CRONICO

---

TRABAJO PRESENTADO COMO TESIS DOCTORAL POR

JULIO GARCIA PAREDES

LICENCIADO EN MEDICINA Y CIRUGIA

---

DIRECTOR DEL TRABAJO

PROFESOR V. GILSANZ GARCIA

---

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE, MAYO 1981

---

- II -

A MIS PADRES

## INDICE

	<u>PAGINA</u>
1. AGRADECIMIENTOS .....	IV
2. OBJETO DE ESTA TESIS .....	1
3. REVISION Y ESTADO ACTUAL DE LOS CONOCIMIENTOS SOBRE LAS DISACARIDASAS INTESTINALES Y EL METABOLISMO DEL ALCOHOL ETILICO.	
3.1. ESTUDIO DE LAS DISACARIDASAS INTESTINALES .....	5
3.2. DEFICIENCIA DE DISACARIDASAS .....	46
3.3. METABOLISMO DEL ALCOHOL ETILICO .....	52
3.4. ALCOHOL ETILICO E INTESTINO DELGADO .....	73
4. MATERIAL Y METODOS .....	80
5. RESULTADOS.	
5.1. VOLUNTARIOS SANOS .....	113
5.2. ALCOHOLISMO AGUDO .....	127
5.3. ALCOHOLISMO CRONICO .....	149
6. DISCUSION Y COMENTARIOS.	
6.1. METODO .....	164
6.2. VOLUNTARIOS SANOS .....	168
6.3. ALCOHOLISMO AGUDO .....	171
6.4. ALCOHOLISMO CRONICO .....	176
7. CONCLUSIONES .....	183
8. BIBLIOGRAFIA .....	188
9. INDICE DE TABLAS Y FIGURAS .....	230



- IV -

- 1 -

AGRADECIMIENTOS

## 1. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar al Prof. V. GILSANZ, cuyos consejos como Director de esta Tesis han sido de inestimable valor, además de permitirme usar libremente los medios de su Cátedra del Hospital Clínico de San Carlos de Madrid.

Al Dr. S. C. TRUELOVE, y a todo el Nuffield Departament de Medicina, del Radcliffe Infirmary, especialmente al Dr. A. S. PEÑA, en Oxford, Inglaterra, que durante mi estancia hicieron me resultase fácil la iniciación en las técnicas que aquí se describen.

Al Dr. J. M. PAJARES, mi primer mentor y maestro desde antes de graduarme, que me animó e incitó a marchar a Inglaterra, y fue el primero en despertar en mí el interés por la fisiología intestinal.

Al Prof. C. FERNANDEZ HEREDIA, que me permitió durante varios meses trabajar en el Instituto de Enzimología del C.S.I.C., para actualizar las técnicas, y cuyos consejos fueron siempre del máximo valor.

Al Dr. ORIOL SEVILLA, que siendo Secretario General del Hospital Clínico de San Carlos, creyó en mí, facilitándome lo necesario para montar un Laboratorio perfectamente dotado, del que están saliendo varias tesis doctorales y en el que, lo cual creo más importante, hemos sido capaces durante estos años de suministrar --

- VI -

múltiples informes clínicos de técnicas poco habituales en otros Hospitales.

Al Prof. H. DURAN, que personalmente tuvo la paciencia de extraer me muestras quirúrgicas de sus pacientes, fundamentales para la consecución de esta Tesis.

Como esta lista, a fuer de sincero, debería ser interminable, abreviaré recordando al Dr. C. S. PEDROSA, y todo su Departamento, que espero no se hayan cansado de facilitar nuestros controles radiológicos; al Departamento de Anatomía Patológica del Prof. BULLON y especialmente al Dr. I. ISPIZUA, de quien son los informes de microscopía óptica y ultramicroscopio; al Laboratorio General que nos hizo las determinaciones de Glucosa; al Servicio de Informática del Dr. C. MARTIN CINTO, que amablemente colaboró en los métodos estadísticos aplicados, y por último, aunque no la última en mi aprecio, a la Dra. A. ESCRIBA y su equipo, que han soportado cientos de estudios de coagulación durante estos últimos años por nuestra culpa.

Quiero terminar agradeciendo su colaboración durante estos años, muy especialmente, a los Dres. J. M. LOSCOS y J. SIMON, así como a la Srta. NIEVES RIAZA, capaz de organizar y hacer llevadero todo el trabajo.

Dejo para el final la imprescindible mención a los voluntarios sanos, casi todos amigos y alumnos, que fueron capaces por amistad

- VII -

y confianza, de dejarse biopsiar hasta tres veces algunos, cogiendo muchos de ellos, una auténtica y molesta "borrachera". A ellos y a todos los enfermos anónimos, se debe el que esta Tesis pueda ser leída hoy. Les quedo muy sinceramente agradecido.

.ooo.



- 1 -

- 2 -

OBJETO DE ESTA TESIS

## C A P I T U L O 2

### OBJETO DE ESTA TESIS

El alcohol etílico produce múltiples y deletereos efectos sobre el organismo humano, habiendo sido hasta la fecha muy bien estudiados los mismos sobre el aparato digestivo, en especial el hígado y el pancreas, sistema nervioso y sistema cardiocirculatorio. Sobre el intestino delgado en cambio los estudios son más escasos, y en especial, la acción del etanol sobre las disacáridas intestinales, tanto durante la ingesta aguda como en el alcoholismo crónico, ha sido hasta la fecha pobremente documentada. Desde Hipócrates que ya describió la llamada "diarrea alcohólica" se han manejado diversas hipótesis para explicar la misma, incluyendo aquí la afectación hepática, la pancreática, el aumento de la peristalsis intestinal, etc. que revisamos en el Capítulo 3.4. de esta Tesis, sin que se hubiese relacionado nunca con un déficit asociado de los enzimas encargados de hidrolizar los diversos disacáridos de la dieta.

El objeto principal de este trabajo ha sido el estudio de la Lactasa, Sucrasa y Maltasa intestinales en las situaciones de alcoholismo agudo y crónico para intentar aportar un nuevo aspecto en la fisiopatología, tan poco conocida de la mucosa intestinal de estos individuos, y sus posibles consecuencias clínicas. Como paso previo hemos tenido que determinar los niveles normales de estos enzimas en el intestino delgado de la población adulta sa-

na española, porque las únicas aportaciones a este problema (Peña y col., 1972; Guix y col., 1974), no cumplen las condiciones necesarias para que sus resultados sirvan de control en el estudio de las disacaridasas intestinales en el alcoholismo.

Por todo ello este trabajo consta de tres puntos:

- 1) Determinación de disacaridasas intestinales en adultos sanos para lo que seleccionamos un grupo de 47 voluntarios, estudiantes y médicos de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, en los que medimos los niveles de Lactasa, Sucrasa y Maltasa en mucosa obtenida mediante biopsia intestinal.
- 2) En 17 de los voluntarios anteriores, en los que se habían demostrado niveles normales de las tres disacaridasas se volvieron a determinar las mismas a las dos y veinticuatro horas después de la ingesta de una dosis de etanol de 0.8 gr. por kg. de peso, también mediante biopsia intestinal.
- 3) Por último se estudia un grupo de 70 alcohólicos crónicos divididos en tres subgrupos diferentes: 1. Sin hepato ni pancreopatía asociadas; 2. Con hepatopatía crónica asociada; 3. Con pancreopatía crónica asociada. Se comparan a continuación los niveles de Lactasa, Sucrasa y Maltasa en estos pacientes con los habituales en la población adulta sana española.



- 4 -

- 3 -

REVISION Y ESTADO ACTUAL DE LAS

DISACARIDASAS

Y DEL

METABOLISMO DEL ALCOHOL ETILICO

## C A P I T U L O 3

### 3.1. ESTUDIO DE LAS DISACARIDASAS

#### GENERALIDADES

Al comienzo del siglo XIX se introdujo un nuevo concepto sobre la fisiología de la digestión, gracias al gran trabajo experimental, acerca de las propiedades digestivas de las secreciones del estómago, de Reumer y Spallanzani, así como las brillantes observaciones de W. Beaumont.

Nada nuevo se añadió hasta la segunda mitad de esa centuria, cuando las Escuelas de Claude Bernard en Francia y de Pavlov en Rusia, descubrieron la gran importancia del jugo pancreático en el desdoblamiento de los nutrientes. Con este antecedente el intestino delgado fue considerado, en relación con la absorción, únicamente como lugar de paso de los alimentos. Se admitía por todos que el jugo pancreático producía la hidrólisis total del almidón. Hacia -- 1859 se supo que el intestino delgado secretaba un jugo, pero muy poco más se sabía acerca de él. Claude Bernard, en el capítulo - XVI de sus "Lecciones acerca de los líquidos del organismo", escribió que "el jugo intestinal es alcalino y es secretado, en el momento de la digestión, en una cantidad más o menos considerable, aunque este asunto no está todavía bien estudiado".

Leube (1868), observó que el jugo intestinal convertía el azúcar

de caña en azúcar de uva. Claude Bernard (1873), inyectó azúcar de caña en las venas de animales y observó que aparecía en la -- orina sin modificarse. Cuando este azúcar se colocaba en el intestino de animales, se digería y no aparecía en la orina. Observó también que, tanto el jugo intestinal como la mucosa intestinal, desdoblaban el azúcar de caña en glucosa y lebulosa. A causa de que la mezcla de estos dos azúcares, presentaba la propiedad de desviar la luz polarizada hacia la izquierda, mientras que el azúcar de caña lo hacía a la derecha, denominó al enzima hidrolítico "invertasa".

Musculus y Mering (1879), cuando estudiaron los efectos de la amilasa salivar y pancreática sobre el almidón y el glucógeno, encontraron que el producto de la hidrólisis no era glucosa como Bernard y otros investigadores previos habían creído, sino principalmente dextrinas y maltosa, junto con pequeñas cantidades de glucosa. Brown y Heron (1879) confirmaron esta observación y, como resultado de sus experiencias llegaron a la conclusión de que el intestino delgado es capaz de hidrolizar la maltosa, de invertir el azúcar de caña y de actuar como un débil fermento amilolítico. Observaron también que la acción de los tejidos del intestino -- delgado para conseguir estos cambios digestivos, era mucho más -- intensa que la del "succus entericus", y que también variaba de una parte a otra del intestino delgado. Fueron también los primeros que sugirieron que la hidrólisis de los disacáridos no tenía lugar en la luz del intestino. Habían observado que la variabilidad de la acción hidrolítica de las diferentes partes del intesti

tino delgado, parecía correlacionarse con la distribución de las glándulas de Peyer. Como consecuencia, pensaron que estas glándulas hacían el trabajo en aquellos puntos donde el jugo pancreático cesaba casi de actuar, y de esta forma, completaban la conversión del almidón en dextrosa.

Shore y Tebb (1892) y Tebb (1894) repitieron los estudios de --- Brown y Heron sobre la transformación de la maltosa a dextrosa, y confirmaron el hecho de que la membrana mucosa del intestino producía una rápida hidrólisis de la maltosa, pero no estuvieron de acuerdo con ellos en asignar a las placas de Peyer el principal papel de la hidrólisis. Widdicombe (1902) complementó el -- trabajo de Tebb descubriendo que las porciones del intestino libres de placas de Peyer, eran mucho más activas en la misión de invertir la caña de azúcar que aquellas que contenían placas.

Dastre (1889) llegó a la conclusión, como resultado de experimentos similares a los que previamente había realizado Claude Bernard con sucrosa, de que la lactosa no es utilizada directamente por el organismo. Rohmann y Lappe (1895) descubrieron que el intestino delgado de terneras y perros adultos tenía la propiedad de - digerir azúcar de leche. Observaron también que el intestino delgado de perros jóvenes, tenía una capacidad mayor para digerir - el azúcar de leche que el de los adultos.

Los autores alemanes anteriores habían usado los métodos de Vella y Thiry, que empleaban asas intestinales aisladas, y el trabajo había sido realizado al final del Siglo XIX y comienzos del XX,

culminando con las excelentes observaciones de Rohman y Nagano - (1903). Estos investigadores habían estudiado la absorción y digestión de disacáridos en perros adultos. Llegaron a la conclusión de que el azúcar de caña, la maltosa y la lactosa no se desdoblaban en la luz del intestino, así como que la absorción de - la sucrosa y la maltosa era más rápida que la de la lactosa; que los tres disacáridos son absorbidos más rápidamente en el yeyuno que en el ileon; y que la mucosa del intestino delgado es muy rica en sucrasa y maltasa, conteniendo también lactasa pero en cantidades más pequeñas. Establecieron, finalmente, que hay una buena correlación entre la distribución de estas enzimas y la proporción de absorción de estos azúcares. Estos estudios fueron corroborados por los de Bierry (1912), Euler y Svanberg (1921) y Cajori (1933, 1935). Cajori estableció la certeza de que la sucrosa y la lactosa eran, sin embargo, absorbidas mucho más rápidamente de lo - que podía esperarse en razón de la actividad enzimática del jugo - intestinal.

#### OBSERVACIONES EN HOMBRES

En este estado, las escasas observaciones en el hombre, habían - conducido a conclusiones diferentes de las obtenidas mediante experimentación animal.

Busch (1858) fue el primero que tuvo la oportunidad de estudiar - el jugo intestinal, procedente de una fístula intestinal alta de

una mujer de 31 años, la cual había sido herida por los cuernos de un animal. Como resultado de estas observaciones, llegó a la conclusión de que el jugo intestinal transforma el almidón en -- azúcar de uva, pero que la sucrosa no era digerida. Demant (1879) estudió el líquido obtenido a partir de una fístula en el intestino delgado de un hombre de 42 años, y encontró que el almidón era - convertido en azúcar de uva, mientras que el azúcar de caña algunas veces también se convertía en azúcar de uva. Las grasas o los ácidos grasos se emulsificaban, pero las grasas neutras no se alteraban. Tubby y Manning (1891) estudiaron durante un período de tres meses las propiedades del "succus entericus" obtenido a partir de un asa aislada de ileon y ciego (imitando prácticamente la fístula de Vella) en un trabajador de 40 años de Dartford, el cual fue ingresado en el Guy Hospital, presentado un enorme ano artificial en la fosa ilíaca derecha, como consecuencia de una hernia - inguinal estrangulada. Estos investigadores llegaron a la conclusión de que el azúcar de caña era invertida por la parte mucosa del jugo intestinal y no por este mismo en sí. Como resultado de sus investigaciones pensaron que la maltosa y, probablemente, cualquier otra clase de azúcar formada por la digestión salivar y pancreática sobre los polisacáridos, eran en último extremo convertidas en glucosa por el "succus entericus", antes de ser absorbidos por la mucosa del intestino delgado. Hamberger y Hekma (1902), estudiaron una mujer que como resultado de una operación por un mioma uterino, la cual dio lugar a complicaciones postoperatorias (absceso in traperitoneal), tuvo durante un tiempo una fístula muy parecida a la del tipo Thiry. Estos investigadores llegaron a la conclusión

de que el almidón es fácilmente digerido, pero no así las protefnas y las grasas.

Owles (1937) realizó excelentes estudios mediante intubación, -- usando un tubo modificado de Miller Abbot y llegó a la conclusión de que la invertasa, lactasa, erepsina y lipasa eran secreciones verdaderas del intestino.

Aunque la información obtenida en hombres por medio de estos experimentos era contradictoria, insuficiente y fragmentaria, la idea de que los disacáridos eran hidrolizados en el hombre en la luz intestinal fue generalmente aceptada por casi todas las Escuelas de Medicina. Este concepto fue variando con la ayuda de los fisiólogos, como resultado de sus experimentaciones en animales, como veremos más adelante.

Al comienzo del presente siglo la función digestiva del epitelio - celular del intestino delgado comenzó a ser reconocida. Starling (1911) resumió los conocimientos de aquel tiempo con las siguientes palabras:

"... la erepsina, maltasa, invertasa y lactasa, probablemente pre-existen como tales en la célula epitelial, especialmente en las que envuelven las glándulas tubulares del intestino, puesto que la membrana mucosa homogeneizada en agua produce una solución de estos - fragmentos que generalmente es más poderosa en su acción que el - mismo "succus entericus". Tan grande es, en efecto, la diferencia que muchos fisiólogos sugieren que la principal acción de es

*tos fermentos acontece, no en la luz del intestino, sino al pasar las soluciones alimenticias a través de las células epiteliales del intestino delgado en su camino hacia los vasos venosos".*

Los trabajos con animales de experimentación continuaron haciendo progresos. Cori (1925), intentó averiguar el destino del azúcar en el organismo animal de una forma cuantitativa, pero su método tenía numerosos inconvenientes. La sustancia que se investigaba era administrada por tubo introducido en el estómago de una rata y, después de un tiempo, se mataba al animal. La cantidad de la sustancia que permanecía en el intestino era determinada cuantitativamente. La diferencia entre la cantidad administrada de la misma, y la cantidad recobrada del tracto gastrointestinal completo, era la cantidad de sustancia absorbida. Con este método estudió la proporción de absorción de los diferentes monosacáridos. Como consecuencia de utilizar en sus experimentos soluciones demasiado concentradas, llegó a la falsa conclusión de que la proporción de absorción es independiente de la concentración de azúcar en el intestino.

Un gran paso fue dado por Fisher y Parsons (1949) al idear una preparación experimental, consistente en un asa aislada de intestino delgado en ratas vivas. Darlington y Quastel (1953) desarrollaron una técnica, muy similar en principio, a la de Fisher y Parsons. Para asegurar mejor oxigenación, Wilson y Wiseman (1954) evertieron el intestino y distendieron la pared llenando el saco con fluido a una presión ligera. Estas técnicas promovieron un



gran interés en el estudio de la absorción de azúcares, sobre todo de glucosa (Fisher y Parsons, 1950, 1953a), galactosa (Fisher y Parsons, 1953b), fructosa (Friedhandler y Quastel, 1955) y disacáridos (Wilson y Vincent, 1955; Chain y col., 1960). Es muy interesante hacer notar que menos de 50 años antes, E. Waymouth Reid (1900), Profesor de Fisiología de la Universidad de St. Andrews, ya tuvo la idea de evertir el intestino delgado, aunque él reconocía que esta preparación no era la ideal para estudiar el transporte de flúidos a través del epitelio, en tejidos vivos.

Wilson y Vincent (1955), confirmaron los primitivos estudios de Rohman y Nagano y, añadieron, que la velocidad de hidrólisis de maltosa y sucrosa es, al menos de 2 a 3 veces, la de la máxima velocidad en que los residuos de glucosa pueden absorberse. Chain y col. (1960) usando intestino aislado de rata llegaron a la conclusión de que la sucrosa era absorbida como tal por la mucosa, con el subsiguiente desdoblamiento a glucosa y fructosa en la pared intestinal.

McGeachin y Ford (1959) estudiaron la distribución de la amilasa en el tracto gastrointestinal de ratas, y fueron capaces de mostrar en animales pancreatectomizados y salivarictomizados, que el duodeno y yeyuno eran sitios de producción de amilasa.

Mientras tanto se realizaron interesantes estudios en hombres. Borgstrom y col. (1957) usaron el método de intubación transin-

testinal, para hacer un estudio cuantitativo de digestión y absorción. Por lo que concernía a la lactosa, encontraron que -- era digerida y absorbida en los 50-100 cms. proximales del yeyuno y que esto se correspondía con el sitio de absorción de la glucosa. En el curso de sus estudios estos autores también estudiaron la actividad de invertasa del contenido intestinal, a diferentes niveles, y encontraron que era muy escasa. Dahlqvist, en experimentos previos no publicados, había ya mostrado que la actividad de lactasa del contenido intestinal era aproximadamente sólo la mitad que la actividad de invertasa. Como resultados de estos experimentos era obvio que en el hombre y lo mismo en animales de experimentación, los enzimas que desdoblaban los disacáridos en el "succus entericus" no jugaban un papel importante en la digestión de los disacáridos. La actividad disacaridásica del "succus entericus" es debida a la presencia de células epiteliales desprendidas (Florey y col., 1941).

Hacia 1960, los trabajos en animales por un lado y por el otro, las observaciones en el hombre, habían conducido al final a las mismas conclusiones.

#### BIOPSIA YEYUNAL

Uno de los grandes progresos en el estudio del intestino delgado del hombre ha sido el desarrollo de instrumentos que permiten la obtención de muestras de la mucosa intestinal sin grandes difi-

cultades. Wood y col. (1949) y Tomenius (1950), inventaron respectivamente tubos flexibles para tomar muestras de biopsia del estómago. Esto inspiró tanto a Royer y col. (1955) como a Shiner (1956a) para idear instrumentos con el objeto de obtener muestras del duodeno por succión peroral. Con el instrumento de Shiner - fue posible, con pequeñas modificaciones (Shiner, 1956b) el tomar biopsias del yeyuno. Shiner (1959) mostró que los pacientes con enfermedad celíaca del adulto tenían una mucosa intestinal - anormal, similar a la descripción que previamente había hecho Paulley (1954) y que estaba basada en muestras quirúrgicas.

Sakula y Shiner (1957) comprobaron que la misma lesión podía ser demostrada en niños con enfermedad celíaca. Estas observaciones produjeron un tremendo impacto en la medicina clínica. La introducción de mejores instrumentos simplificó aún más el procedimiento. La cápsula de Crosby-Kugler (1957), eliminó el mecanismo basado en un alambre del que se tiraba y la vaina metálica con muelle, modificándola con una cuchilla unida a un muelle que se activa por succión. Este instrumento ganó rápidamente una gran reputación para los trabajos ordinarios de clínica. Las modificaciones a la cápsula de biopsia de Crosby-Kugler introducidas por Salem y col. (1965), hicieron este instrumento extremadamente eficiente y seguro.

Baker y Hughes (1960) y Flick y col. (1961) introdujeron instrumentos más complejos que eran activados hidráulicamente, haciendo posible tomar múltiples muestras de cualquier nivel del tracto -

gastrointestinal. La muestra de biopsia mediante los mismos puede ser extraída inmediatamente al exterior. El tubo, entonces, puede ser reinsertado para tomar otra muestra. La sonda hidráulica no está todavía recomendada para la rutina clínica, a causa del riesgo, que parece ser apreciable, de hemorragias (Rubin y Dobbins, 1965).

Otros varios instrumentos han sido usados y Lander (1963) y Bolt (1964) han revisado los métodos e instrumentos usados para biopsias gastrointestinales. Rubin y Dobbins (1965) han escrito una excelente revisión de su utilidad diagnóstica. Sheehy (1964) y McDonald (1966) han revisado las complicaciones publicadas después de biopsia intestinal. Posteriormente un nuevo peligro fue comunicado por Petty y Wenger (1970), se trata de bacteriemia producida por la biopsia del intestino delgado. La Tabla I muestra estas complicaciones.

A pesar de estos riesgos está claro, después de muchos estudios publicados hasta la fecha, que la cantidad de información derivada de la biopsia intestinal, excede grandemente a sus complicaciones, especialmente cuando éstas pueden ser reducidas al mínimo, tomando las precauciones habituales.

#### DETERMINACION ENZIMATICA EN MUESTRAS DE BIOPSIA YEYUNAL

Santini y col. (1960) mostraron que era posible realizar estudios enzimáticos en muestras de biopsia yeyunal tomadas por vía peroral.

TABLA I

COMPLICACIONES DE LA BIOPSIA INTESITAL

INSTRUMENTO	HEMORRAGIA	PERFORACION	PERITONITIS	RETENCION	BACTERIEMIA	MUERTE	CIRUGIA
TUBO BAKER	0	1	0	0	0	0	0
CAPSULA CAREY	2	0	0	0	0	0	0
CAPSULA CROSBY	4	18	3	4	1	1	13
CAPSULA LEHMANN	1	0	0	0	0	0	0
TUBO HIDRAULICO	6	0	0	0	0	0	0
TUBO SHINER	5	0	0	0	0	0	0
TUBO RUBIN	1	3	0	0	0	0	1
NO ESPECIFICADA	2	3	0	0	1	0	0

(Modificada de McDonald, 1966)

Estos autores demostraron que, la actividad de la sucrasa presente en la mucosa intestinal de individuos control, era significativamente más alta que la encontrada en la mucosa intestinal de pacientes con sprue tropical, tanto en los tratados como en los no tratados.

En 1959 Holzel y col. llamaron la atención sobre el hecho de que una defectuosa absorción de lactosa podría producir diarrea y malnutrición en la infancia. Weijers y col. (1960, 1961), comunicaron los casos de tres niños con intolerancia congénita de la sucrosa, uno de los cuales tenía, además, una intolerancia a la maltosa. Dahlqvist y col. (1963) describieron un síndrome de intolerancia ligera a la lactosa, en tres adultos, debido a una relativa deficiencia de la actividad de la lactasa intestinal. Dahlqvist (1964) introdujo un método bioquímico para determinación de las disacaridasas en muestras perorales de biopsia, el cual es fácil de aplicar y de máxima confianza. Estos hallazgos ensancharon el campo de acción de la biopsia yeyunal, y jugaron un papel importante en el reciente desarrollo de nuestros conocimientos de las enfermedades y disfunciones del intestino delgado.

#### ESTUDIOS DE PERFUSION EN EL HOMBRE

No se han hecho muchos estudios mediante perfusión en el hombre, pero los pocos ya realizados han proporcionado una buena información, a la vez que han complementado los realizados "in vitro", con muestras de biopsia de la mucosa del intestino delgado, toma-

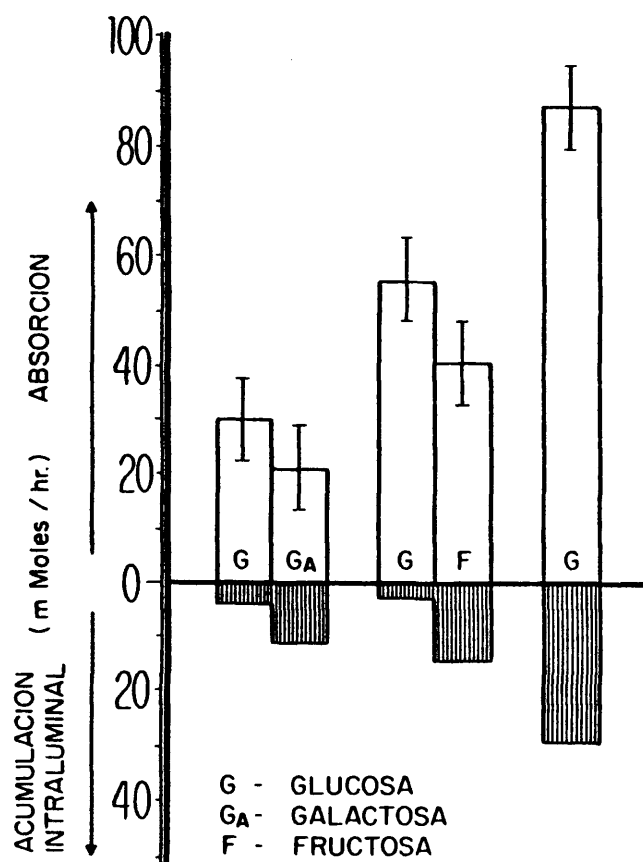
das peroralmente, o durante la exploración quirúrgica. Resumimos, a continuación, la información más importante así obtenida:

- Durante la hidrólisis considerables cantidades de monosacáridos retroceden, desde el lugar de la mucosa donde se realiza la hidrólisis, hacia la luz intestinal (Gray e Ingelfinger, 1966; Gray y Santiago, 1966). La Figura 1, tomada de Gray y Santiago, muestra la acumulación intraluminal de monosacáridos vertidos durante la hidrólisis de lactosa, sucrosa y maltosa. Resultados similares obtuvieron Rambaud y col. (1968), en sus experimentos de perfusión con lactosa.

- La velocidad de hidrólisis de la sucrosa y maltosa, fue idéntica y excedía a la velocidad de absorción de los monosacáridos producidos, lo cual sugiere que la hidrólisis no parecer ser un factor limitante en el proceso de absorción de sucrosa y fructosa, cuando la sucrosa era perfundida como tal, que a partir de una perfusión de una mezcla equivalente de glucosa/fructosa (Gray e Ingelfinger, 1966; Gray y Santiago, 1966).

- Gray y Santiago (1966), encontraron que en sujetos normales, la hidrólisis de lactosa se realizaba a una velocidad aproximadamente la mitad que la de sucrosa y maltosa, y que la absorción de monosacáridos a partir de la lactosa, era apreciablemente más lenta que a partir de la mezcla equivalente de glucosa-galactosa. Este paso por la hidrólisis parece ser que limita la velocidad en el proceso total de la absorción de lactosa. Estos resul

FIG. 1



ABSORCION Y ACUMULACION INTRALUMINAL  
DE MONOSACARIDOS



tados no están de acuerdo con los de McMichael y col. (1967) quienes encontraron que la absorción de lactosa en sujetos con una actividad normal de lactasa en la mucosa, no era significativamente diferente de la de maltosa. Una explicación posible en este desacuerdo, podría ser que estos dos grupos de investigadores emplearon diferentes criterios para establecer sus límites de hipolactasia. McMichael y col. consideraban que todos los sujetos con menos de 2.7 unidades eran hipolactásicos, mientras que Gray y Santiago situaban el límite en 1.0 unidades.

- Los estudios mediante intubación han mostrado que el yeyuno es el principal sitio de la hidrólisis y absorción de los disacáridos. Es verdad que Dahlqvist y Borstrom (1961) sugirieron que la sucrosa parecía que se absorbía en el hombre en el yeyuno distal y en el ileon, pero estos hallazgos no se han confirmado en trabajos recientes. Gray e Ingelfinger (1965) han mostrado que el yeyuno tiene una capacidad más grande para la absorción de sucrosa en altas concentraciones, que el ileon (el término absorción tal como lo estamos usando en este contexto, implica, tanto la hidrólisis como la absorción propiamente dicha).

#### MULTIPLICIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LAS DISACARIDASAS

##### Actividad de $\beta$ -Galactosidasa

##### 1. En animales

Heilskov (1956) mostró que el intestino delgado de ternera con tenía dos  $\beta$ -Galactosidasas, aunque solamente una de ellas des-  
doblaba la lactosa, y Doell y Kretchmer (1962) vieron que, tan  
to en la rata como en el conejo, había dos actividades enzimá-  
ticas, una de ellas en forma soluble y la otra en forma de par-  
tículas. La forma soluble en el conejo hidrolizaba solamente  
el o-nitrofenil-galactosido (ONPG), mientras que en la rata te-  
nía aproximadamente igual actividad para la lactosa y para el  
ONPG. Dahlqvist y col. (1965), mediante cromatografía de inter-  
cambio iónico, después de solubilización de los enzimas del in-  
testino delgado de la rata, encontraron también dos activida--  
des  $\beta$ -Galactosidasa. Koldovsky y col. (1965) estudiaron estas  
actividades en homogeneizados y en fracciones aisladas de micro-  
vellosidades de mucosa yeyunal, encontrando que una de las  $\beta$ -Ga-  
lactosidasas estaba localizada en la fracción de las microvello-  
sidades y tenía un pH óptimo de 5.5. La otra  $\beta$ -Galactosidasa  
permanecía en el sobrenadante y tenía un pH de 3.5. Posterior-  
mente Asp y Dahlqvist (1968a) realizando extensos estudios de  
 $\beta$ -Galactosidasa en el intestino delgado de rata, demostraron -  
que es posible encontrar tres fracciones de actividad  $\beta$ -Galac-  
tosidasa mediante cromatografía de intercambio iónico. Dos -  
de estas fracciones tenían un pH óptimo de 3-4, la tercera te-  
nía un pH óptimo de 5.7. Estudios dinámicos han demostrado -  
que las dos fracciones ácidas son, probablemente, diferentes -  
formas del mismo enzima (Asp y Dahlqvist, 1968b). Este enzima  
tiene valores km. considerablemente más bajos para las hetero  
 $\beta$ -Galactosidasas que para la lactosa. Esta  $\beta$ -Galactosidasa -

ácida es capaz de hidrolizar lactosa, fenil- $\beta$ -galactosido (PG) o-nitrofenil b-galactosido (ONPG), p-nitrofenil b-galactosido (PNPG) y 6 bromo-2-naftil b-galactosido (BNG). El enzima neutro tenía valores km. similares para todos los sustratos hidrolizados, pero con la lactosa como sustrato la  $V_{max}$  era mucho más alto que con la hetero  $\beta$ -galactosida. Esta fracción no desdobla la PG ni la BNG. Los simios parece ser que tienen igualmente dos  $\beta$ -galactosidasas (Swaminathan y Radakrishnan, 1967) lo mismo que el gato doméstico (Hore y Messer, 1968). En otros animales la actividad  $\beta$ -galactosidasa se ha investigado usando ONPG como único sustrato, por lo que no es conocido si tienen también más de una  $\beta$ -galactosidasa. Estos animales son cabra y cerdo (Malhotra y Phillip, 1964), perro, cobaya y ardilla (Malhotra y Phillip, 1965); ratón (Koldowsky y col. 1966). Welsh y Walker (1965) usaron la lactosa como sustrato en el perro.

Koldowsky, Asp y Dahlqvist (1969) han ideado un método para la determinación separada de  $\beta$ -galactosidasa neutra y ácida en homogeneizados de mucosa de intestino delgado de rata. El enzima neutro es medido en la presencia de ácido-p-cloro-mercurobenzoico (CMB) el cual inhibe completamente el enzima ácido. El enzima ácido puede ser medido a un pH de 3.5, a cuyo pH, el enzima neutro no tiene actividad. Por su parte Alpers (1969) ha mostrado que el enzima ácido de la rata está localizado en los lisosomas y ha confirmado los hallazgos de Koldowsky y col. (1965), de que los enzimas neutros están en el borde en cepillo.

No todos los mamíferos hasta la fecha estudiados, se ha demostrado que tengan actividad  $\beta$ -galactosidasa. Una variedad de leones marinos, las focas orejadas, no tienen lactasa en el intestino delgado (Kretchmer y Sunshine, 1967).

En resumen, pues, parece ser que el intestino delgado de la mayoría de los mamíferos, contiene dos  $\beta$ -galactosidasas. Una está especialmente implicada en la hidrólisis de la lactosa, pero puede hidrolizar otras hetero- $\beta$ -galactosidasas. La otra, tiene más afinidad para estos compuestos que para la lactosa. Estos estudios en animales, han demostrado que también hay especies diferentes en la misma raza.

## 2. En hombres

Semenza y Auricchio (1962) y Semenza y col (1965) consiguieron separar dos picos con actividad  $\beta$ -galactosidasa, a los que denominaron lactosa I y II, mediante cromatografía por filtración en gel de Sephadex G-200. Este hallazgo resultó ser un artefacto como demostraron Asp y col. (1969). A pesar de ello, -- fue el motivo de que se iniciaran muchos estudios que han suministrado información muy interesante con referencia a la multiplicidad de estas enzimas. Mediante centrifugación fraccionada Doell y Kretchmer (1962), encontraron una forma insoluble de  $\beta$ -galactosidasa que mostraba actividad preferente para la lactosa, en vez de para el 0-nitrofenil  $\beta$ -galactósido (ONPG) y, además, -- otra forma soluble que virtualmente no tenía actividad para la

lactosa. Hsia y col. (1966) consiguen separar estas fracciones por centrifugación y en cromatografía posterior encontraron que la fracción insoluble mostraba dos picos. El primero era capaz de hidrolizar solamente lactosa y, el segundo, lactosa y además BNG. La fracción soluble por cromatografía mostraba un único pico que tenía mucha más actividad para la BNG que para la lactosa. Llegaron a la conclusión de que la mucosa intestinal humana contenía dos  $\beta$ -galactosidasas. La primera de ellas estaba contenida en la fracción insoluble e hidrolizaba solamente lactosa. La segunda se presentaba predominantemente en la fracción soluble e hidrolizaba principalmente BNG. Zoppy y col. (1966) demostraron que los pacientes con deficiencia aislada de lactasa tenían una actividad normal de BNG y estas observaciones se ajustan bien con las observaciones de Hsia y col. En 1969 Alpers pareció comprobar también estos hechos, demostrando que la mucosa intestinal humana contenía una  $\beta$ -galactosidasa en los lisosomas, con un pH óptimo ácido y con una relativa estabilidad para el calor, y una lactasa que presumiblemente tenía su origen en el borde en cepillo. Sin embargo Cook y Dahlqvist (1968) comunicaron que en los individuos de las tribus bantus, con niveles bajos de lactasa, había también una actividad disminuida de hetero- $\beta$ -galactosidasa.

Estos hallazgos no fueron bien entendidos en principio, pues ciertamente estaban en conflicto con las observaciones de Hsia y Zoppi. El rompecabezas fue resuelto independientemente por

Asp y col. (1969) y Gray y Santiago (1969) que demuestran que en la mucosa intestinal humana parecen existir tres  $\beta$ -galactosidasas. Dos ejercen su acción a un pH de 5.5-6.0, siendo una de ellas puramente una hetero- $\beta$ -galactosidasa, mientras que la otra hidroliza principalmente lactosa y también en pequeña cantidad hetero- $\beta$ -galactosidasas. El tercer enzima es lisosomal con un pH de 4.5. La Tabla II resume la nomenclatura y propiedades de estos tres enzimas.

#### Actividad $\alpha$ -glucosidasa

##### 1. En animales

Los estudios de Dahlqvist mediante separación, con diferentes métodos de disacaridasas intestinales, han mostrado que los más útiles eran la cromatografía con celulosa "DEAE" y "TEAE" e inactivación por el calor (Dahlqvist, 1964). Con estos métodos demostró que la mucosa del intestino delgado de cerdo contenía las siguientes glucosidasas:

- a) Trehalasa que hidroliza solamente trehalosa
- b) Maltasa I (Invertasa) que hidroliza maltosa, sucrosa y turanosa.
- c) Maltasa II que hidroliza maltosa, isomaltosa, turanosa y fenil- $\alpha$ -D-glucopiranoóxido.
- d) Maltasa III, la cual es similar a la Maltasa II pero con diferente sensibilidad al calor.

TABLA II. NOMENCLATURA Y PROPIEDADES DE LAS  $\beta$ -GALACTOSIDASAS DEL INTestino DELGADO HUMANO

ENZIMA	SUBSTRATO	LOCALIZACION	pH OPTIMO	PESO MOLECULAR	INHIBICION POR P-CLORO MERCURIO-BENZOATO 0.1 mM
ENZIMA I, LACTASA	LACTOSA CELOBIOSA ALGUNAS $\beta$ -GALACTO SIDASAS SINTETICAS	EN BORDE EN CEPILLO	5.5-6.0	280.000	-
ENZIMA II, $\beta$ -GA LACTOSIDASA ACIDA	LACTOSA $\beta$ -GALACTOSIDASAS SINTETICAS	LISOSOMAL	4.5	80.000	+
ENZIMA III, HETE RO $\beta$ -GALACTOSIDASA	$\beta$ -GALACTOSIDASAS SINTETICAS	PRESUMIBLEMENTE CITOPLASMATICA	5.5-6.0	156.000 660.000	+

e) Una isomaltasa específica, la cual no ha sido aislada.

La rata tiene también al menos cinco diferentes glucosidasas. La cabra, el perro, el cobayo, la ardilla y el conejo (Malhotra y Phillip, 1964 y 1965) tienen trehalasa, sucrasa y maltasa, aunque no se han hecho estudios ulteriores sobre la especificidad de estos enzimas. El gato y el león no tienen actividad de trehalasa, pero sí de sucrasa y maltasa (Hore y Messer, 1968).

Todos estos estudios muestran claramente que hay especies diferentes, aunque sean necesarios estudios posteriores para aclarar la especificidad de estos enzimas.

## 2. En hombres

Dahlqvist (1962) realiza estudios mediante inactivación al calor de homogeneizados de mucosa obtenidos quirúrgicamente de diferentes segmentos del intestino delgado, demostrando que existen cuatro diferentes maltasas y una trehalasa. La maltasa Ia, que se inactiva junto con la isomaltasa, la maltasa Ib, que lo hace junto con la sucrasa, la maltasa II y la maltasa III. La trehalasa se separa a los 52°C completamente de la maltasa, sucrasa e isomaltasa.

Posteriormente, Semenza y Auricchio (1962) y Semenza y col. (1965) mediante cromatografía sobre gel de sephadex, después



de solubilización con papaina y precipitación con alcohol, - encontraron dos picos de sucrasa. De esta forma habría cinco maltasas. Dahlqvist y Telenius (1969) reinvestigaron ese problema mediante columnas de cromatografía de celulosa de - intercambio iónico y columnas de gel de Sephadex G-200, encontrando que con el primer tipo de columna se obtenían dos picos. Uno contenía maltasa Ia y maltasa Ib. El segundo pico contenía maltasa II y III. Con las columnas de Sephadex - aparecían dos picos de actividad de sucrasa, pero solamente - cuando estas enzimas habían sido precipitados previamente con alcohol. Estas dos fracciones tienen la misma sensibilidad - al calor, idénticas curvas de pH y son inactivados en el mismo grado por los iones  $\text{Na}^+$  (Auriccio y col., 1963). Esta similitud de propiedades enzimáticas de las dos fracciones de invertasa, y el hecho de que se puedan separar únicamente después de precipitación previa en etanol, le sugieren a Dahlqvist y Telenius (1969) que son un artificio. Por ello, en el momento actual la clasificación original de Dahlqvist (1962) basada en estudios mediante inactivación al calor parecer ser la correcta.

#### LOCALIZACION DE LAS DISACARIDASAS

Los estudios bioquímicos que hemos revisado previamente, además de los métodos histoquímicos desarrollados entre otros por Dahlqvist y Brun (1962) y Jos y col. (1967a y b), los estudios inmu-

nológicos realizados sobre todo por Doell y col. (1965), además de los practicados mediante microscopio electrónico sobre todo por Oda y Seki (1965, 1966), y Johnson (1966), han demostrado - que las disacaridasas se localizan en la parte externa del borde en cepillo de la membrana del epitelio intestinal. Nordstrom y col. (1967) demostraron en cortes horizontales de pared intestinal de rata, en los que las diferentes partes de las vellosidades y de las criptas estaban aisladas, y se podían homogeneizar por separado, que la actividad de maltasa, isomaltasa, trehalasa, lactasa, cellobiasa, algunas dipeptidasas y la fosfatasa al calina, se encontraban en las vellosidades, estando ausentes en las criptas. Las actividades más altas se situaban en la mitad apical de las vellosidades. En la Figura 2 reseñamos los enzimas que se encuentran en la membrana de las microvellosidades.

#### DISTRIBUCION DE LAS DISACARIDASAS

El yeyuno de los perros adultos contiene mayor cantidad de sucrasa y maltasa que el ileon (Rohman y Nagano, 1903), y lo mismo en contró Cajori (1933) en cuanto a la lactasa. En los cerdos la - trehalasa, lactasa, cellobiasa se localizan en la parte proximal del intestino delgado, mientras que la invertasa, maltasa e iso-maltasa se sitúan principalmente en la parte distal (Dahlqvist, 1961a). En las ratas adultas Rubino y col. (1964) encontraron - más elevada la actividad de disacaridasas en el tercio medio del intestino delgado, decreciendo la misma de forma distal. La actividad de  $\beta$ -galactosidasas en el intestino delgado de rata es -

FIG. 2

ENZIMAS QUE SE ENCUENTRAN EN LA MEMBRANA DE LAS  
MICROVELLOSIDADES

---

SUCRASA	COLESTEROL ESTER HIDROLASA
MALTASA	RETINIL ESTER HIDROLASA
ISOMALTASA	$\beta$ -GLUCOSIDASA
LACTASA	LEUCIL NAPHTILAMIDASA
TREHALASA	LEUCIL GLICIN HIDROLASA
FOSFATASA ALCALINA	
ATPasa	

máxima en el yeyuno y moderada en el duodeno y el ileon, siendo mínima en el ciego (Doell y Kretchmer, 1962).

En el hombre, se encuentra actividad disacaridásica a lo largo de todo el intestino delgado siendo máxima en el yeyuno y moderada en el duodeno y en el ileon (Doell y Kretchmer, 1962, Auriccio y col., 1963, Newcomer y McGuil, 1966). La actividad de disacaridasas alcanza su máximo a diferentes niveles del yeyuno en los diversos individuos. Parece ser que la flexura duodeno-yeyunal, fácilmente localizable por fluoroscopia, es el sitio que ofrece a lo largo de toda la mucosa del intestino delgado el mejor índice de actividad de disacaridasas (Newcomer y McGuill, 1966).

#### DESARROLLO DE LAS DISACARIDASAS

##### 1. En animales

Rohman y Lape (1895) fueron posiblemente los primeros que observaron la diferencia de actividad lactásica que existía entre los animales jóvenes y adultos; se dieron cuenta que el intestino delgado de los perros jóvenes tenía más actividad de lactasa que los de los adultos. Plimer (1906) que revisó todos los trabajos realizados al comienzo de la centuria, estudiando él mismo gran variedad de animales, llegó a la conclusión de que aunque muchos investigadores habían encontrado lactasa en el intestino de animales jóvenes y no en el de adultos,

sus métodos para medir la actividad de lactasa no eran fiables; con ellos en algunos casos no era posible detectar un cambio de menos del 20% de actividad. Himer usó entonces un método basado en la medida del precipitado de óxido cuproso, el cual tampoco es satisfactorio para nuestros modernos sistemas. A pesar de ello, fue capaz de confirmar los primitivos hallazgos, llegando a la conclusión de que todos los mamíferos hasta la fecha estudiados, incluidos omnívoros, herbívoros y carnívoros, tenían más lactasa de jóvenes que de viejos, pero que aún en pequeñas cantidades seguía entonces presente.

Mendel (1906) y Mendel y Mitchell (1907) demuestran en el embrión de cerdo lactasa y maltasa, mientras que no vieron sucraza; lo mismo puede decirse con respecto a las ovejas y el ganado vacuno. En las aves en cambio no se encuentra lactasa en ningún período. Heilskov (1952), observó que en las vacas y los conejos la lactasa disminuye a medida que aumenta la edad del animal.

Los estudios sobre el desarrollo de estas enzimas se estimularon mucho por los hallazgos de Johnson (1949) sobre los efectos de la sucrosa en cerdos recién nacidos, y por los de Fisher y Sutton (1949) sobre el efecto de la lactosa en las ratas. Johnson observó que alimentando a un cerdo recién nacido con leche sintética, que contenía sucrosa, se producía una diarrea aguda y pérdida de peso muy rápida, muriendo el animal al cabo de 48 horas, a no ser que se cambiase la dieta. Si los cerdos se co-

menzaban a alimentar con leche de vaca y se cambiaba entonces de forma muy gradual, a la dieta que contenía sucrosa, la toleraban bien. Esta observación fue confirmada por Becker y col. (1954a y b).

Fisher y Sutton (1953) y de Groot y Engel (1957), vieron que - la incorporación de cantidades importantes de lactosa en la - dieta de ratas adultas producía efectos múltiples en estos animales. Los más llamativos eran diarrea, retardo del crecimiento y distensión abdominal. Becker y col. (1954c) obtienen los mismos resultados cuando añaden lactosa a la dieta de cerdos - de nueve semanas.

Estas observaciones sugirieron que los enzimas digestivos desarrollan, a partir del nacimiento y con la edad, un cambio gradual y cuantitativo. Que era así lo demostraron Bailey y col. (1956), al comprobar en el intestino delgado de cerdos, desde la lactancia hasta el destete, y en diversos momentos de este período, que la actividad de lactasa era más alta durante las dos primeras semanas de vida. Aproximadamente en este tiempo, se produce una brusca disminución de la actividad de lactasa, la cual alcanza los niveles del adulto a las tres-cuatro semanas. La sucrasa y la maltasa aumentaban, desde niveles mínimos en el momento de hacer a un máximo de actividad aproximadamente a los 25 días.

De Groot y Hoogerdon (1957) vieron que la lactasa intestinal

disminuía en cerdos y ratas un 10% aproximadamente del valor inicial durante el período de lactancia. El cobayo parece - que se afecta menos en el transcurso de su vida.

Dollar y Porter (1957), observaron en terneras de tres semanas de vida aproximadamente, que no podían aprovechar maltosa o - dextrina, y encontraron la confirmación directa de ello en los cambios que se producían en la concentración del azúcar reducido en la sangre de estos animales, después de una comida de -- test. Los mismos autores investigaron de igual forma con soluciones de glucosa, lactosa, sucrosa, maltosa, dextrina y almidón soluble, en la proporción de 2 grs. del carbohidrato por - 500 grs. de peso. Con este método vieron que durante las primeras cuatro semanas de vida, las terneras eran capaces solamente de aprovechar la glucosa y la lactosa. Dollar y col. - (1957) encontraron resultados muy similares empleando cerdos jóvenes.

Dahlqvist (1961a,b,c) confirmó estos hallazgos en el intestino delgado de cerdos. Mediante estudios de inactivación - al calor, encontró que las maltasas II y III existían en el cerdo recién nacido. Pero la maltasa I, que hidroliza sucrosa, además de maltosa, no se encontraba presente en esta edad temprana del animal.

La actividad de  $\beta$ -galactosidasa en ratas, investigada con un - sustrato de p-nitrofenil- $\beta$ -glucosido, parece que sigue una forma

ma de desarrollo similar a la de la lactasa (Koldovsky y col. 1965). Las  $\alpha$ -glucosidasas están prácticamente ausentes en el período de lactancia, aumentando su actividad a partir del -- destete (Koldovsky y col. 1966). En las ratas, durante las - dos primeras semanas de vida, existen niveles altos de lactasa,  $\beta$ -galactosidasa y  $\beta$ -glucuronidasa (Hsia y col. 1966).

Doell y Kretchmer (1963), observan que la inyección de hidrocortisona, en ratas de tres a nueve días de vida, causaba un desarrollo precoz de invertasa en el intestino delgado.

Rubino y col. (1964), encontraron que las  $\alpha$ -disacaridasas en las ratas aparecen aproximadamente a partir del día quince o diez y seis de su nacimiento, momento en el cual la lactasa - empieza a disminuir. Koldovsky y Chytil (1965), observaron - que la disminución de actividad de  $\beta$ -galactosidasas es más lenta al realizarse una adrenalectomía el día 15 después del nacimiento.

Doell y Kretchmer (1961), vieron que la actividad de  $\beta$ -galactosidasas en ratas se detecta ya en el día 18 de embarazo, incrementándose a partir de entonces hasta el nacimiento. En el intestino de los fetos de conejo las mismas no se detectan hasta aproximadamente el día 23 del embarazo, siguiendo a partir de entonces una forma de desarrollo similar a la observada en la rata.



## 2. En hombres

El desarrollo en el hombre de las disacaridasas intestinales es distinto al descrito en los animales. Todos los cambios evolutivos tienen lugar durante la vida intrauterina. Todas las  $\alpha$ -glucosidasas están ya presentes en el tercer mes del embarazo, alcanzando su máximo valor en el sexto u octavo mes de la vida fetal. Las  $\beta$ -galactosidasas alcanzan su máximo valor solamente al final de la gestación normal (Auriccio y col. 1963).

Dahlqvist y Lindberg (1966), observaron que la isomaltasa, invertasa, maltasa Ia y maltasa Ib, estando ya completamente desarrolladas en la mucosa yeyunal de fetos de 11 semanas. La trehalasa aparece entre las semanas 11 y 23 de la vida fetal.

Apollonio y col. (1966) vieron en 10 niños prematuros (de 6 a 8 meses), que la lactasa y la cellobiasa habían alcanzado, en dos de ellos, valores normales a los del recién nacido a término y, en otros dos, a los del adulto. La sucrasa y la maltasa mostraron los mismos patrones en los tres grupos.

## DISACARIDASAS Y EVOLUCION

El hombre prehistórico era cazador, y su dieta se basaba sobre todo en la carne. Con el desarrollo de la agricultura y del pastoreo, hace aproximadamente unos diez mil años, la dieta humana lle

gó a ser predominantemente de carbohidratos (Yudkin, 1964). Sin embargo, este desarrollo fue diferente a lo largo del tiempo en las diversas culturas de Europa y Africa. El pastoreo en Europa precedió al de Africa en varios miles de años (Shatin, 1966). En una dieta común de un europeo actual, la proporción de calorías - procedentes de carbohidratos, es de un 50% aproximadamente y, mucho más alta, en la mayoría de los países tropicales (Allen, 1964). Contrasta con esto lo que sucede con los esquimales y los aborígenes de Australia, en cuya dieta tradicionalmente casi no hay carbohidratos. En los niños, lo mismo si se alimentan de forma natural por la madre, o por medio de biberones, el 50% aproximadamente de su ingestión calórica se realiza por medio de carbohidratos. En este estadio, los carbohidratos son únicamente lactosa o sucrosa. Posteriormente, cuando los cereales se introducen en la dieta, el almidón es el carbohidrato predominante de la misma (Holzel 1964).

La proporción en que entran en una dieta los diferentes carbohidratos ha cambiado enormemente, el azúcar en todas sus formas se consume ahora dos veces más que al comienzo del siglo (Greaves y Hollingsworth, 1964). Es evidente que el aumento de la prosperidad de las comunidades conduce a un aumento de la proporción de azúcar consumido, especialmente la introducida en los alimentos manufacturados (Yudkin, 1964).

Suponiendo que las disacaridasas fuesen enzimas adaptativos e inducibles, sería lógico encontrar una relación cuantitativa entre el

sustrato y el enzima.

#### ¿ ES LA LACTASA UN ENZIMA ADAPTATIVO ?

Este problema ha sido y continúa siendo objeto de múltiples controversias. Bainbridge (1904), escribió un artículo titulado "sobre la adaptación del pancreas", influido sin duda por las teorías de Pavlov, en boga en esa época. Estudiando el efecto de una dieta de leche sobre el pancreas de perros, llegó a la conclusión de que el jugo pancreático de animales, alimentados durante una o más semanas con una dieta de leche, contenía invariablemente lactasa. Dos años más tarde esta idea fue rectificada por Plimmer. Este autor, después de revisar las investigaciones realizadas por sus antecesores en diferentes animales, criticó los inadecuados métodos empleados, y concluyó en que la lactasa estaba limitada al intestino delgado, así como que ni el pancreas ni el intestino de los animales, podía adaptarse a ningún tipo de dieta. El mismo Plimmer descubrió que los embriones de ratas, dos días antes del nacimiento, no tenían lactasa en la luz del tracto intestinal, mientras que doce horas después del nacimiento sí aparecía actividad de este enzima. El cobayo pierde su lactasa cinco semanas después del nacimiento (Plimmer, 1906).

La discusión fue de nuevo puesta sobre el tapete en 1953, cuando Fisher y Sutton, sugirieron que la velocidad de absorción intestinal de lactosa en la rata, era mayor después de someterlas du-

rante seis semanas a una alimentación que contenía 25% de lactosa que después de una alimentación similar que no contuviese lactosa. Otros investigadores con mejores medios no pudieron encontrar la confirmación para mantener la teoría de la adaptación -- (Heilskov, 1952; Groot y Hoogendoon, 1957; Torralba, 1961; Doell y Kretchmer, 1962) y, el mismo Fisher (1957), después de alimentar a ratas con dietas que contenían un 25% de lactosa, observó que, aunque la actividad total de las  $\beta$ -galactosidasas de la mucosa del intestino delgado se incrementaba significativamente con la alimentación de lactosa, la actividad específica (unidades del enzima por miligramo de proteína del tejido) no se alteraba significativamente.

Estos estudios en animales sugirieron que no hay una adaptación de lactasa al consumo continuo de lactosa. A pesar de ello, otros dos puntos importantes merecen ulteriores consideraciones. Primero de todo, está bien establecido que la actividad de lactasa en los diferentes mamíferos es más alta en el animal recién nacido, decreciendo gradualmente durante el período de la lactancia, hasta alcanzar un 10% del valor inicial en el momento del destete, permaneciendo la actividad de lactasa a partir de entonces constante durante la vida posterior del animal. Consecuentemente, parece ser que los mamíferos recién nacidos, se adaptan al mayor contenido de lactosa de su alimento natural. En segundo lugar, hay un grupo de focas, las "focas orejadas" (superfamilia Otarioidea), que no tienen lactosa (Kretchmer y Sunshine, 1967). Doell y Kretchmer (1962), mastectomizando conejas preñadas, para ver -

si la lactosa en la sangre pudiera ser el estímulo inductor de la lactasa en el intestino encontraron que la descendencia tenía al nacer cantidades normales de lactasa.

Giradet y col (1964), Bolin y col. (1969) y Cain y col. (1969), vieron que las ratas que recibían un 25-30% de lactosa en sus dietas después de 5-9 semanas, presentaban un aumento significativo de la actividad de lactasa. Giradet y col., lo mismo que Cain y col., observaron al mismo tiempo que había un incremento concomitante, aunque menos significativo, de las actividades de maltasa y sucrasa, a la vez que Bolin y col., demostraron que una dieta conteniendo 30% de glucosa, producía una elevación similar, aunque más pequeña.

Davis y Bolin (1967) y Bolin y col. (1969, 1970) han estudiado a chinos, indios y malayos, con objeto de establecer la frecuencia y la edad de presentación de intolerancia a la lactosa, a la vez que su relación con la ingesta de la misma. Sus hallazgos avalan la teoría de la adaptación. Ellos pudieron mostrar, en primer lugar, que la intolerancia a la lactosa en las poblaciones indígenas de Asia y Singapur es habitual. En segundo lugar a partir de los tres años de edad hay un aumento de la presentación de deficiencia de lactasa que se incrementa con los años, siendo la intolerancia al azúcar general después de los 10 años de edad. En tercer lugar, seleccionando dos grupos de sujetos, uno de ellos bebedores de leche que consumían más de 20 gramos

de lactosa al día después de los 9 meses de edad y, el otro, no bebedores de leche que consumían menos de 5 gramos de lactosa - diarios después de los nueve meses de edad, pudieron comprobar que de todos los niños intolerantes a la lactosa de menos de 10 años, el 75% eran no bebedores de leche y solamente el 25% eran bebedores de la misma.

Además del consumo de lactosa se ha demostrado que algunos otros factores modifican la actividad de las disacaridasas.

#### OTROS FACTORES QUE AFECTAN A LA ACTIVIDAD DE DISACARIDASAS

##### 1. En animales

Dieta: Blair y col. (1963) demostraron que en las ratas la actividad de sucrasa disminuía después de ayunar 72 horas, a la vez que Brown y col. (1963) comprobaron en las mismas circunstancias una reducción de la actividad mitótica de las criptas del intestino, con enlentecimiento de la renovación del epitelio intestinal y de su velocidad de emigración. Dietas conteniendo cantidades elevadas de glucosa, fructosa, galactosa y sucrosa elevan los niveles de sucrasa (Blair y col., 1963).

Se sugirió que el hecho de que el ayuno y los carbohidratos - afectasen los niveles de disacaridasas podría estar en relación con que la energía requerida por la célula de la mucosa intestinal, para sus procesos de síntesis y absorción, era su

ministrada primariamente por el metabolismo de los carbohidratos por la vía del shunt hexosa-monofosfato (Knudsen y col 1968; Pfeifer y Debro, 1966).

La supresión de proteínas en la dieta, durante períodos de - hasta 45 días, no produce efecto sobre la actividad de la lactasa, dando lo mismo que esta actividad se expresase por gramo de tejido fresco o por gramo de proteína (Prosper y col., - 1968).

Drogas: Achord (1969) ha demostrado que los conejos tratados con methotrexate intravenoso (5 miligramos por kg. de peso), durante cuatro días, presentaba una disminución estadísticamente significativa de la lactasa, maltasa y fosfatasa alcalina, en comparación con los animales control.

Garcia Paredes y col. (1980), comunican que las ratas tratadas con ciclofosfamida y 5-fluoracilo, a dosis de 10 mgr/kg. de peso presentan un descenso estadísticamente muy significativo de la lactasa, sucrasa y maltasa, tanto a los 5 días -- después de una inyección única, como a los 26 después de 2 - dosis (al comienzo y a los 21 días).

## 2. En hombres

Dieta: Knudsen y col. (1968) comprobaron que una dieta de - hambre, practicada en 26 obesos voluntarios, tenía efectos -

marcados sobre los siguientes componentes de la mucosa del -  
intestino delgado:

- a) Concentración de protefina, sucrasa, maltasa y palatinasa:  
niveles disminuidos después de tres días.
- b) Lactasa: niveles disminuidos después de 7 días
- c) Fosfatasa alcalina: niveles disminuidos después de 14 días.

Rosenweig y Herman (1969) vieron que el descenso de la sucrasa y de la maltasa era mucho mayor que el de la lactasa. Estos autores demostraron que los diversos azúcares de la dieta pueden alterar la actividad enzimática de forma específica. Las dietas que contienen niveles altos de sucrosa y maltosa aumentan los niveles de sucrasa y maltasa. Con relación a la sucrosa parece ser que el principio activo es su molécula de fructosa.

La actividad de lactasa es la más difícil de alterar por medio de una dieta. Cuatrecasas y col. (1965) y Keusch y col. (1969) no consiguieron ningún cambio en la actividad de lactasa, en sujetos hipolactásicos, a los que se administró una dieta elevada de lactosa durante varias semanas.

Kogut y col. (1967), comprobaron una absorción normal para la lactosa en pacientes con galactosemia que durante años fueron mantenidos con dietas libres de lactosa y de galactosa.



Knudsen y col. (1968), demostraron que la supresión completa de lactosa durante 42 días, no se asociaba con un cambio significativo en la actividad de lactasa ni en la absorción de lactosa, como se demostró por un test de tolerancia a la lactosa. Rosenweig y Herman (1969), vieron que no había descenso en la actividad de lactasa, en cuatro sujetos voluntarios sanos, a los que se mantuvo durante dos meses con una dieta de 3000 calorías, en la que la glucosa era la única fuente de carbohidratos. Practicado el experimento de forma inversa, con los sujetos sometidos a una dieta muy rica en lactosa (450 grs./día) durante diez días, no observaron aumento en la actividad de lactasa.

Rosenweig y Herman (1968) también han comprobado que la supresión aguda de proteína no altera la actividad de las disacaridasas intestinales.

Drogas: Cain y col. (1968) demuestran que 8 gramos diarios de sulfato de neomicina producen malabsorción de lactosa, asociada con reducción de los niveles de todas las disacaridasas, después de tres días de tratamiento. Al microscopio electrónico esto podría ser debido a la acción tóxica directa sobre las células epiteliales intestinales, ya que las vellosidades presentan balonamiento y fragmentación de las microvellosidades.

Loscos Valerio y Garcia Paredes (1978), demuestran que las -

- 45 -

pautas convencionales con antimitóticos, solos o asociados - (ciclofosfamida, vincristina, natulan, adriamicina y prednisona) en las dosis usuales para el tratamiento de diferentes tipos de neoplasias, alteran la mucosa intestinal, que se vuelve "cerebroide" o "plana" al microscopio de disección, a la vez que el descenso de los niveles de lactasa era estadísticamente significativo en el 85% de los casos y, el de sucrasa y maltasa, en el 50% de ellos.

.ooo.

### 3.2. DEFICIENCIA DE DISACARIDASAS

Las deficiencias de disacaridasas pueden ser primarias o secundarias. Las primeras son congénitas, aunque la enfermedad puede debutar en el período adulto (Hipolactasia del adulto, por ejemplo), pudiendo afectar a la Lactasa o a la Sucrasa, sin que hasta la fecha se hayan descrito deficiencias primarias de Maltasa, probablemente en razón a la multiplicidad de las mismas. Las deficiencias congénitas se caracterizan por la ausencia del enzima en presencia de la mucosa intestinal histológicamente normal.

Las deficiencias secundarias son comunes en enfermedades que dañan la célula intestinal, siendo entonces afectadas en mayor o menor grado todas las disacaridasas y demás enzimas localizadas en la misma. También se han descrito deficiencias secundarias asociadas a múltiples entidades clínicas que no lesionan directamente la mucosa del intestino delgado.

### PRINCIPALES CUADROS CLINICOS DE DEFICIENCIAS DE DISACARIDASAS

#### 1. DEFICIENCIA DE LACTASA CONGENITA PRIMARIA

Descrita primero por Holzen y Durand (1959), es muy rara y en el Boston Children's Hospital, entre 1500 biopsias tomadas durante 10 años, solamente encontraron un caso. Los niños afectados desarrollan un síndrome de malabsorción nada más empezar a tomar le-

che. En ellos se suprimirá la leche nada más sospechar la posibilidad diagnóstica, pudiendo sustituirse por fructosa que se tolera bien. Hay que distinguirla de un tipo transitorio de deficiencia de lactasa que se observa en lactantes prematuros, con intestino inmaduro.

## 2. DEFICIENCIA CONGENITA DE SUCRASA

Es más frecuente que la de lactasa, habiéndose descrito hasta la fecha más de 150 casos en la literatura mundial. Se heredaría de forma autosómica recesiva. Los síntomas comienzan con la introducción de azúcar en la dieta, lo cual viene a suceder en el primer año de la vida, pudiendo ser el cuadro clínico muy grave. -- Existen formas ligeras difíciles de diagnosticar, lo cual no tendrá mayor dificultad, ante la sospecha de esta deficiencia, si practicamos un test de tolerancia y biopsia intestinal con determinación del enzima en la mucosa, que por lo demás es normal histológicamente. El defecto persiste toda la vida y los intentos realizados para estimular la actividad de la sucrasa, con dietas de alto contenido de fructosa o con corticoides, no han dado resultado.

## 3. DEFICIENCIAS SECUNDARIAS DE DISACARIDASAS

Son las más frecuentes y, por lo demás, habituales en la clínica. Cualquier proceso que afecte la integridad de la mucosa intestinal

afecta en mayor o menor medida el contenido enzimático de la misma, siendo siempre la lactasa la más sensible de las disacaridasas a la vez que la que más tarda en recuperarse.

En la Tabla III, figuran los principales cuadros clínicos en que puede encontrarse asociado un déficit de disacaridasas, habiendo nosotros descartado (García Paredes y Truelove, 1971) tal posibilidad en los pacientes que sufrían de diarrea, después de la práctica de piloroplastia y vagotomía.

#### 4. HIPOLACTASIA DEL ADULTO

La hemos dejado para el final por ser la primera parte del objeto de esta tesis, y poder así hacer más hincapié en ella. Ya vimos en la introducción que la actividad de lactasa en la mayoría de los mamíferos es máxima en el periodo perinatal, disminuyendo después del destete y alcanzando niveles muy bajos en la edad adulta. En el hombre adulto la actividad de lactasa puede ser baja o permanecer alta toda la vida, existiendo a este respecto grandes diferencias étnicas y ambientales. Existe gran controversia acerca de si la deficiencia de lactasa en el adulto sería debida a una alteración genética, o a una disminución de ingesta de lactosa a medida que el ser humano crece. Se ha sugerido que la capacidad de digerir lactosa es transmitida de forma autosómica dominante.

En la experiencia de la mayoría de los autores, solamente un tercio de la población hipolactásica tendría manifestaciones clínicas, debidas a la ingesta de grandes cantidades de leche, por lo que la eliminación drástica de la misma no estaría indicada en la mayo-

TABLA III

PRINCIPALES CUADROS CLINICOS ASOCIADOS CON DEFICITS  
SECUNDARIOS DE DISACARIDASAS.

1. ENFERMEDADES DE LA MUCOSA DEL INTESTINO DELGADO

- ENFERMEDAD CELIACA
- SPRUE TROPICAL
- ENFERMEDAD DE WHIPPLE
- GASTROENTERITIS AGUDA SEVERA

2. ESTADOS DE CONSUNCION

- HAMBRE PROLONGADA
- KWASHIORKOR

3. LESIONES INTESTINALES POR DROGAS

- NEOMICINA
- KANAMICINA
- COLCHICINA
- ANTIMITOTICOS

4. ALTERACIONES POSTQUIRURGICAS

- RESECCION AMPLIA INTESTINO DELGADO
- POSTGASTRECTOMIA

5. MISCELANEAS

- COLITIS ULCEROSA
- ENFERMEDAD DE CROHN
- COLON IRRITABLE
- HEPATITIS AGUDA

.oOo.

rfa de los casos. De todas formas, hay algunos que no pueden tolerar ni un vaso de leche (10 grs. de lactosa) los cuales requerrían abstención total de leche y derivados.

En la Tabla IV figura una relación de poblaciones con los autores que han descrito en las mismas deficiencias de lactasa. La práctica totalidad de estos trabajos se han realizado en voluntarios sanos.

En España solamente hay un trabajo evaluando la incidencia de hipolactasia en el adulto, mediante determinación del enzima en la mucosa intestinal (Guix y col., 1974), pero no fue realizado en voluntarios sanos, sino en pacientes hospitalarios con enfermedades extradigestivas. Peña y col. (1972) determinan también la hipolactasia en voluntarios sanos pero solamente mediante el Test de Toletancia a la Lactosa.

La necesidad de evaluar la incidencia real de hipolactasia en la población adulta sana española, como paso previo y fundamental para poder estudiar las alteraciones producidas por el etanol, es lo que motivó la primera parte de esta Tesis.

TABLA IV.

INCIDENCIA DE HIPOLACTASIA EN ALGUNAS POBLACIONES, AUTOR, AÑO  
EN QUE SE DESCRIBIO Y METODO EMPLEADO.

AUTOR	AÑO	POBLACION	DEFICIT (%)	METODO EMPLEADO
CUATRECASAS Y COL.	1965	U.S.A. (NEGROS)	73 %	L.T.T. Y BIOPSIA
COOK Y COL.	1966	UGANDA (BANTUES)	88 %	L.T.T.
MMICHAEL Y COL.	1966	CHIPRE (GRIEGOS)	88 %	L.T.T.
NEWCOMER Y COL.	1967	U.S.A. (BLANCOS)	6 %	L.T.T. Y BIOPSIA
ALZATE Y COL.	1968	COLOMBIA (INDIOS)	50 %	L.T.T.
CHUNG Y COL.	1968	U.S.A. (AMARILLOS)	100 %	BIOPSIA
GUIDMAN-HOYER Y COL.	1969	DINAMARCA	7 %	L.T.T. Y BIOPSIA
BOLIN Y COL.	1970	AUSTRALIA (BLANCOS)	6 %	L.T.T.
PEÑA Y COL.	1971	INGLATERRA (BLANCOS)	9 %	L.T.T. Y BIOPSIA
PEÑA YAÑEZ Y COL.	1971	ESPAÑA (ARABES)	100 %	L.T.T.
PEÑA YAÑEZ Y COL.	1972	ESPAÑA	19 %	L.T.T.
KANAGHINIS Y COL.	1974	GRECIA	56 %	L.T.T.
ASP Y COL.	1975	DINAMARCA (ESQUIMALES)	79 %	BIOPSIA
RAB Y COL.	1976	PAKISTAN	7 %	L.T.T.
NEWCOMER Y COL.	1977	U.S.A. (INDIOS)	81 %	TEST HIDROGENO ESPIRADO
SENEWIRATNE Y COL.	1977	CEILAN	72 %	L.T.T. Y BIOPSIA
MADZAROVVA Y COL.	1978	CHECOSLOVAQUIA (GITANOS)	95 %	BIOPSIA
MADZAROVVA Y COL.	1978	(CHECOS)	12 %	BIOPSIA



### 3.3. METABOLISMO DEL ALCOHOL ETILICO

El uso de bebidas alcohólicas por el hombre, tan antiguo como la propia historia de la humanidad, es a la vez un placer y un veneno. Las propiedades inigualables del etanol, de fácil obtención y capaz de modificar el comportamiento de las personas, fueron rápidamente conocidas por nuestros antepasados, permaneciendo hasta nuestros días como una de las drogas más usadas y, a la par, - de las que más se abusa. Por otro lado el alcohol tiene un valor calórico que en ocasiones puede ser beneficioso, al ser casi completamente oxidado en el cuerpo, utilizando vías enzimáticas comunes con otros alimentos. Sin embargo, como sucede con otras drogas e incluso otros nutrientes, la ingestión de alcohol, en cantidades que se aproximan constantemente o incluso exceden la capacidad de eliminación metabólica, puede ser peligrosa. Afortunadamente las consecuencias médicas, sociales y económicas que el uso crónico del alcohol produce, son cada día mejor conocidas con lo que un abanico de posibilidades se ha abierto para los estudios de los problemas inducidos por el alcohol.

#### ABSORCION Y METABOLISMO DEL ALCOHOL ETILICO

El etanol se absorbe después de la ingestión, rápida y principalmente en el intestino delgado proximal y en pequeña cantidad en el estómago, distribuyéndose por todo el agua corporal para aparecer posteriormente en la respiración, orina, líquido cerebro-

espinal y en el resto del intestino, aunque la mayor parte de su eliminación tiene lugar por conversión metabólica, como luego veremos. Halsted y col. (1973a) han mostrado que inmediatamente después de la ingestión de una dosis de 0.8 grs. de etanol por kg. de peso corporal, la gran concentración que se alcanza en el yeyu no disminuye rápidamente, llegando a niveles en equilibrio con el espacio vascular unos 120 minutos después de la ingestión. En el hombre la excreción pulmonar y renal es aproximadamente del 10-15% del total, cuando la concentración sanguínea del alcohol es de 200-300 mgr.%. Estas vías de eliminación son menos efectivas cuando la concentración alcohólica es baja y más cuando la alcoholemia es más alta. La aparición y aumento del etanol en el ileon es igualmente paralela a la del espacio vascular, sugiriendo que el etanol entra en el mismo a partir del susodicho espacio vascular, y no simplemente recorriendo la luz a lo largo del intestino.

#### VELOCIDAD DE ELIMINACION DEL ALCOHOL

En los diversos métodos propuestos para medirla, se admitió en principio que la fórmula de Widmark la expresaba perfectamente, indicando en sus observaciones originales que la forma de desaparición del alcohol es lineal y la velocidad constante, cuando la concentración sanguínea es mayor de 30 mgr.%. Las velocidades metabólicas calculadas de esta forma representarían la máxima capacidad de los individuos para metabolizar el alcohol. Según esto Wallgren y Berry (1970) y Kalant (1971) calculan que en el -- hombre la velocidad media de metabolización del alcohol es de --

aproximadamente 100 mgr./kg./hora (2.2 mole/kg/hora) o de 170 grs./etanol/día. para una persona de 70 kg. de peso, cantidades de alcohol que producen una concentración inicial en la sangre de 100-150 mgr%.

Posteriormente estudios de Lundquist y Wolthers (1958), Makar y Mannering (1970) y Wagner y col. (1976) demuestran que la velocidad de metabolización del alcohol se expresa mejor aplicando la ecuación de Michaelis-Menten. Según la misma sería de 120-150 mgr/kg/hora ó de 200-240 grs/día para una persona de 70 kg. de peso. De esta forma se demuestra que es errónea la creencia original - de Widmark de que la velocidad de metabolismo del alcohol permanece constante, independientemente de la concentración del mismo - por encima del 30%. La velocidad de metabolización del alcohol en la forma descrita por Widmark desestimaría, posiblemente, la capacidad máxima de eliminación, ya que las dosis usualmente administradas no saturan completamente los sistemas enzimáticos -- responsables de su metabolismo. Eggleton (1940) ya había demostrado en animales de experimentación que cuando la dosis de etanol administrada se aumenta varias veces, la eliminación a partir de la sangre puede también acelerarse. Aunque parte de este aumento podría ser debido a un incremento en la eliminación en el aire espirado y en la orina, parece ser que la velocidad de metabolización del alcohol se incrementa en función de la concentración del mismo. Esto ha sido demostrado no solamente en animales intactos (Grunnet y Thieden, 1972), sino también por Thurman y col. (1975) en hígados perfundidos, por Thieden (1971) en

preparaciones de hígado y por Grunnet y col. (1973) en hepatocitos aislados. Como más adelante veremos, este aumento en la velocidad de metabolización es probablemente el resultado de la acción de un segundo sistema enzimático oxidante del alcohol, el cual exhibe un  $k_m$  más alto para el etanol. Según Isbell y col. (1955) este efecto podría también darse en el hombre.

Mendelson y col. (1965), tienen la evidencia de que en el hombre y también en los animales de experimentación, la velocidad de eliminación del alcohol puede incrementarse hasta un máximo del 75% con la ingestión crónica del mismo. De esta forma, se puede calcular que la capacidad para metabolizar el alcohol llegaría a ser de hasta 370 grs/día en los individuos alcohólicos crónicos. De acuerdo con esta estimación Mendelson y LaDou (1964) calculan que la ingestión máxima tolerada por alcohólicos crónicos, en condiciones experimentales, puede alcanzar hasta 400 grs/día.

#### ORGANOS RESPONSABLES DEL METABOLISMO DEL ALCOHOL

Larsen (1959a), Tygstrup y col. (1965) y Winkler y col. (1969) caracterizando la vena hepática, demuestran que el hígado, que como ya se sabía era el principal órgano responsable de la eliminación metabólica del alcohol (Hawkins y Kalant, 1972), da cuenta del 75% del total de la misma por el organismo. En las condiciones experimentales que se emplearon, la extracción del etanol por el hígado

do humano es de un término medio de 1.6 mmoles/minuto. El rango de variación en los 31 sujetos normales que se emplearon para este estudio fue de 0.87-2.29 mmoles/minuto. Tygstrup y col. (1974) en un trabajo posterior, determinaron que la media de la capacidad metabólica máxima del hígado era aproximadamente de 2 mmoles/minuto.

Larsen (1959b) obtiene una capacidad metabólica extrahepática en el hombre de 0.4 mmoles/minuto. Moser y col. (1968) encuentran en animales una significativa capacidad para oxidar alcohol en los riñones, estómago, intestinos, pulmón, corazón, cerebro y músculo esquelético, aunque la contribución de cada uno de ellos al total sea pequeña. Por ejemplo, Lindeneg y col. (1964), determinan que el promedio de contribución para metabolizar etanol del miocardio en el hombre sano es menor de 1  $\mu$ mole/minuto.

#### VIAS MAS SIGNIFICATIVAS DEL METABOLISMO DEL ETANOL

El producto final de la oxidación del etanol es  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$ . El etanol es primero convertido en acetaldehído y después en acetato. - Muy poco del acetaldehído y la mayoría del acetato que se forman en el hígado son liberados a la circulación. Solamente una pequeña parte es oxidado completamente dentro del hígado en  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$ , o es convertido en otros metabolitos intermedios como los cuerpos cetónicos y los ácidos grasos. Lunquist y col. (1962), demuestran mediante cateterización venosa en sujetos normales, que un prome-

dio del 75% del etanol captado por el hígado es liberado como acetato a la circulación. Winkler y col. (1969), comprueban en pacientes en los que se practicó anastomosis porto-cava, en los que por consiguiente podía excluirse cualquier actividad metabólica de los órganos espláncnicos extrahepáticos, que por lo menos el 85-90% del acetato derivado del etanol procedía del hígado. Korsten y col. (1975), determinaron que, durante la oxidación del alcohol, la concentración del acetato en la sangre puede elevarse hasta 1-2 mM, siendo la del acetaldehído usualmente menor de 20  $\mu$ M.

El acetato es utilizado rápidamente como sustrato por la mayoría de los tejidos, siendo oxidado a  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$  por la vía del ciclo del ácido tricarbóxico. Lindeneg y col. (1964) han estimado que el corazón de individuos, a los que se administran pequeñas dosis de etanol, puede utilizar el acetato como fuente del 20% o más del aprovechamiento de oxígeno por el miocardio. La proporción en la cual el acetato es utilizado depende, por supuesto, no sólo de la concentración relativa del mismo en relación con otros sustratos utilizables, por ejemplo ácidos grasos y glucosa, sino también del estado funcional de los tejidos.

Se han descrito diversas vías menores en el metabolismo del etanol. Hawkins y Kalant (1972) incluyen aquí reacciones de conjugación para formar etilsulfato y etilglucurónido, formación de ester<sup>u</sup>s de ácidos grasos y condensación del acetaldehído con piru

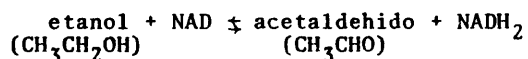
vato y  $\alpha$ -acetoglutarato, aunque parece que estas reacciones son cuantitativamente insignificantes.

#### ENZIMAS DEL METABOLISMO DEL ETANOL EN SU PASO A ACETALDEHIDO

Los sistemas enzimáticos que "in vitro" pueden catalizar la oxidación del etanol a acetaldehído son: la alcohol dehidrogenasa (ADH) la catalasa y el sistema microsomal oxidante del etanol (MEOS). Puesto que el producto de todas estas reacciones es acetaldehído, la fijación de la significación funcional de estos sistemas "in vitro" es necesariamente indirecta.

#### ALCOHOL DEHIDROGENASA

El enzima responsable de la iniciación de la oxidación del alcohol es la ADH la cual ha sido aislada, cristalizada y ampliamente investigada por Sund y Theorell (1963). El dinucleótido adenina-nicotinamida (NAD) es el coenzima y el primer escalón es la reacción reversible:



Hay datos suficientes que indican que este enzima es el principal responsable de la eliminación del etanol "in vivo" por el hígado, particularmente cuando la concentración del alcohol es menor de 20 mM. Tres hechos fundamentales apoyan la importancia del papel

del ADH en la eliminación del alcohol: 1) El pirazol y sus análogos, como el metilpirazol, un derivado más potente y menos tóxico del primero, cuando son administrados "in vitro" e "in vivo", inhiben fuertemente la acción del ADH, como ha sido demostrado - por Theorell y Yonetani (1963), Li y Theorell (1969), Goldbert y Rydberg (1969) y Blomstrand y Theorell (1970), de tal forma que se consigue una inhibición de su eliminación mayor del 85%. Con estos compuestos solamente hay una muy ligera o nula disminución del efecto de la catalasa y del MEOS. 2) De los tres sistemas oxidantes del alcohol solamente la reacción catalizada por el ADH es capaz de reducir la proporción  $\text{NAD}^+/\text{NADH}$  en la célula. La producción de NADH, durante la oxidación del etanol por ADH, facilita la reducción del piruvato a lactato y del acetoacetato a  $\beta$ -hidroxibutirato. Mediante cateterización de la vena hepática en hombres, después de la administración de etanol, se ha demostrado un significativo aumento de las proporciones anteriores, cambios que son equivalentes a la reducción de  $\text{NAD}^+/\text{NADH}$ . Estos cambios son atribuibles al papel del ADH "in vivo". 3) Otra evidencia del papel principal del ADH en el metabolismo del etanol, es la semejanza de la dinámica de la actividad de la ADH "in vitro" con la desaparición del etanol "in vivo". Makar y Mannering (1970) calculan que el  $K_m$  aparente de desaparición del etanol de la sangre, produce unas curvas cuyo valor está acorde con las obtenidas "in vitro", para la desaparición del ADH en las mismas especies animales.

Es interesante reseñar que la localización de ADH dentro de la cé-



lula hepática es intracitoplásmica, en contraste con la mayoría de las dehidrogenasas, que se localizan dentro de las mitocondrias. Además de en el hígado, la ADH se ha localizado en numeros otros tejidos incluyendo el intestino de rata (Spencer y col., 1964); Mistilis y Garske, 1969, Carter e Isselbacher, 1971) y del hombre (Spencer y col., 1964). Mezey (1975) demuestra que la actividad de la ADH en el intestino de la rata es más alta a nivel de la mucosa del estómago y del yeyuno alto, y, más baja, en el ileon, - aunque discrepan en la intensidad de su actividad, ya que Carter e Isselbacher (1971) calculan que la de la ADH intestinal, en relación con la hepática, es de aproximadamente la mitad, mientras que Mezey (1975) cree que la actividad de ADH en el intestino alto de las ratas es solamente un quinto de la encontrada en el hígado. Estas discrepancias son resultado de las diferentes formas de determinación de la ADH hepática, reflejando casi seguramente dificultades en la metodología de la determinación.

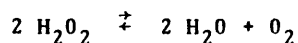
La ADH intestinal se ha encontrado también en el mono rhesus, presentando en el mismo al menos dos isoenzimas (Von Wartburg y Papenberg, 1966). No parece probable que sea de origen bacteriano, - puesto que Krebs y Perkins (1970) demuestran que el etanol puede ser metabolizado a  $\text{CO}_2$ , igualmente bien, en cortes de estómago de rata y de intestino delgado obtenidos libres de gérmenes, lo que también consigue Carter e Isselbacher (1971). Estos mismos autores demuestran además, que la proporción de esta vía de metabolismo del alcohol, es aproximadamente del 68% del obtenido usando - cortes de hígado.

A pesar de todo esto el papel biológico que juega la ADH intestinal permanece sin aclararse.

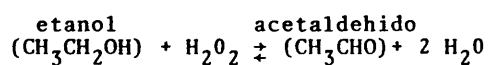
#### CATALASA

Ya que una parte de la oxidación en el hígado de los animales no es sensible a los inhibidores de la ADH se pensó que debían existir otras vías en su metabolismo. Keilin y Hartree (1945) sabían ya que la catalasa tenía capacidad para oxidar el etanol. Sin embargo, su papel funcional en el metabolismo del mismo no ha sido evaluado en animales de experimentación hasta muy recientemente, sin que se haya estudiado el mismo en el hombre.

En presencia de cantidades excesivas de  $H_2O_2$ , la catalasa cataliza la descomposición de  $H_2O_2$  mediante la reacción:



En presencia de un adecuado donador de hidrógeno, por ejemplo el etanol, y de escasas cantidades de  $H_2O_2$  tiene lugar una reacción peroxidásica.



La velocidad de la peroxidación del etanol depende primariamente, de la velocidad de producción de  $H_2O_2$ , en relación con la concen-

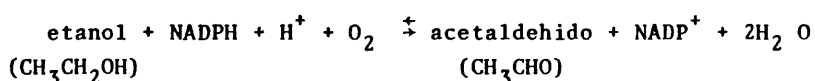
tración de catalasa y de etanol. Cuando la proporción *VELOCIDAD DE GENERACION DE  $H_2O_2$ /CONCENTRACION DE CATALASA PROCEDENTE DEL - HEME* es menor de 60, predomina la reacción de peroxidación; cuando esta proporción es mayor de 200, la mayoría del  $H_2O_2$ , como demostraron Oshino y col. (1973) se descompone por reacción catalítica. Estos autores, además de Theorell y col. (1972), han comprobado que la oxidación del etanol facilitada por la catalasa, es una posible vía alternativa de eliminación del alcohol en el hígado de rata. Por añadidura Theorell y col. (1973), demuestran también que, cuando la actividad de la ADH se inhibe por el metilpirazol, el efecto del etanol sobre el complejo catalasa- $H_2O_2$  no se alteraba. Estos mismos autores comprueban además que, la contribución máxima de oxidación de etanol medida por la catalasa hepática, es menor del 10%. Oshino y col. (1975), en preparaciones experimentales suplementadas con glicolato, obtienen un aumento de la contribución a la catalasa del 30% o más.

La catalasa puede ser inhibida por el 3-amino-1,2,4-triazol (Li, 1977). Estudios con este inhibidor, y con el 4-metilpirazol, en hígado aislado de rata, han demostrado que la catalasa no contribuye significativamente a la oxidación del etanol cuando la concentración de éste es baja (20 mM), incrementándose sin embargo, progresivamente, a medida que la concentración de etanol se eleva. Con 80 mM de etanol la velocidad de oxidación del mismo se incrementa en una proporción aproximada del 40%. En estas condiciones, Thurman y col. (1975) estiman que la mitad de la oxidación del etanol, en hígado de rata, se realiza por la vía de la

ADH y la otra mitad por la de la catalasa.

#### SISTEMA MICROSOMAL OXIDANTE DEL ETANOL (MEOS)

Fueron Orme-Johnston y Ziegler (1965), los primeros que comunicaron que las fracciones de microsomas del hígado, eran capaces de oxidar el etanol a acetaldehído, en presencia de NADPH y  $O_2$ , sugiriendo que esta reacción era catalizada por el sistema de oxidación de función mixta que es responsable de la detoxificación de muchas drogas en el hígado:



Dado que este sistema enzimático puede ser inducido, el MEOS despertó gran atención como vía potencial para explorar las bases bioquímicas de muchas de las anormalidades metabólicas producidas por el alcohol. Desafortunadamente, los estudios "in vitro" sobre la naturaleza enzimática de esta reacción, así como sobre su significación funcional "in vivo", realizados en los últimos años por gran número de laboratorios, han dado lugar a una enorme cantidad de datos conflictivos, que han producido una considerable controversia. Hasta la fecha el debate permanece sin resolver.

Parece que no hay desacuerdo, como demostraron Lieber y DeCarli (1970), en que "in vitro", la fracción microsomial de los hígados de mamíferos, incluido el hombre, oxida el etanol a acetaldehído,

mediante una reacción que necesita NADPH y oxígeno. Igualmente Lieber y DeCarli (1972), opinan que el MEOS "in vivo", es responsable de la oxidación del 20-25% del etanol. Hay opiniones contrarias sin embargo, como la de Thurman y col. (1972) y Roach y col. (1969) que atribuyen a la catalasa, la cual puede aparecer como contaminante en las preparaciones de microsomas, la oxidación enzimática del alcohol en estas circunstancias, suponiendo que el sistema de oxidación mixta serviría únicamente para proveer de  $H_2O_2$  a esta reacción.

Cuando se perfunden con etanol hígados aislados de ratas, tratados con 4-metilpirazol y aminotriazole, la oxidación del alcohol por el hígado se inhibía completamente si su concentración oscilaba entre 15-80 mM. Thurman y col. (1975) concluyen que mientras la oxidación del etanol asociada con las fracciones microsomales del hígado parece evidente "in vitro", esta vía alternativa no parece significativa "in vivo".

Diferente problema podría plantearse con la ingestión crónica de alcohol, tanto en ratas como en hombres, ya que la misma produce una proliferación del retículo endoplásmico liso y en consecuencia un aumento de la actividad del MEOS (Rubin y col., 1970; Mezey y Tobon, 1971), por lo que se postuló que el MEOS sería el responsable de la aceleración de la velocidad del metabolismo del etanol en estas circunstancias. Esta posibilidad de inducir la actividad del MEOS se atribuyó también a otras drogas como el fenobarbital (Mezey y Robles, 1974) y la tolbutamida (Carulli y col.,

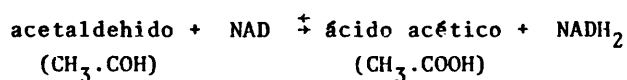
1971), puesto que aceleraban la velocidad de desaparición del alcohol en la sangre. Sin embargo, los mismos Mezey y Robles (1974) demostraron que el fenobarbital aumenta en homogeneizados de hí-gado la actividad de ADH, pero no la del MEOS. Más aún, determinaciones seriadas realizadas en alcohólicos crónicos, a continuación de la retirada del etanol, han demostrado que, mientras la velocidad media de desaparición del alcohol en sangre se normaliza a los 7 días, la actividad del MEOS no disminuye significativamente hasta 21 días después (Mезey y Tobon, 1971). En consecuencia, el aumento de la actividad del MEOS, no parece suficiente explicación de la velocidad acelerada del metabolismo del alcohol que se observa en los alcohólicos crónicos y con la admi-nistración de drogas en el hombre.

#### OXIDACION DEL ACETALDEHIDO A ACETATO

Durante la oxidación del etanol, la concentración de acetaldehido en los tejidos, y en la circulación general, es aproximadamente 1000 veces menor que la del alcohol. En consecuencia, existen mecanismos muy efectivos para eliminar el acetaldehido. Esta circunstancia es muy ventajosa desde dos puntos de vista: 1) El ace-taldehido es considerablemente más tóxico que el etanol y su acu-mulación en el cuerpo produce al huésped una desagradable y perjudicial reacción (la reacción alcohol-disulfiram) que puede en úl-tima instancia conducir a la muerte, como ya describieron Asmussen y col. (1948). Además, se ha demostrado "in vitro" por Cederbaum

y col. (1974), que el acetaldehído dificulta la respiración mitocondrial. 2) El equilibrio de la reacción de la alcoholdehidrogenasa es desfavorable para la oxidación del etanol. El equilibrio constante para esta reacción, a 20°C y una densidad iónica de 0.1, es de  $8 \times 10^{-12}$ . En consecuencia, una eficiente eliminación del acetaldehído es la condición necesaria para que pueda continuar el proceso de oxidación del etanol.

La interacción muy rápida entre el alcohol y la alcoholdehidrogenasa causa un trastorno, rápido y transitorio, en la organización celular, ya que la reacción primaria del etanol (la conversión a acetaldehído), es rápidamente seguida por la de hidrogenización del acetaldehído a ácido acético, y la reducción de otra molécula de NAD:



Esta reacción ocurre principalmente en las mitocondrias como demostró Marjanen (1972). La suma de la misma, más la primitiva para la formación del acetaldehído, tiene como consecuencia la conversión de una molécula de etanol a ácido acético, con formación de dos moléculas de NAD reducido; un poco más del 50% del NADH aparece en el citoplasma y un poco menos en las mitocondrias. Puesto que el NAD, al ser también un enzima, actúa en cantidades catalíticas, el NADH<sub>2</sub> formado debe ser reconvertido a NAD para que pueda continuar la eliminación del alcohol. Esta reconver-

si3n se lleva a cabo por el ox3geno molecular y el transporte por las mitocondrias de electrones en cadena; la capacidad de esta cadena est3 limitada, no solamente por la aptitud catal3tica de los transportadores de electrones, sino tambi3n a causa de la obligatoriedad de acoplarse la oxidaci3n con la fosforilizaci3n. Esto significa que la velocidad de consumo de ox3geno est3 restringida a la asequibilidad de ADP y fosfato inorg3nico. Sucede pues que en presencia de etanol, la velocidad de formaci3n de  $\text{NADH}_2$  es m3s grande que la capacidad de la c3lula hep3tica para retirarlo, con lo que la proporci3n normal  $\text{NAD}/\text{NADH}_2$  se invierte, dentro del citoplasma del h3gado, en la direcci3n del  $\text{NADH}_2$ . En estas circunstancias el denominado "estado redox", como se conoce habitualmente a la proporci3n  $\text{NAD}/\text{NADH}_2$ , puede invertirse (Krebs, 1975).

Los factores que regulan el metabolismo hep3tico del acetaldehido durante la oxidaci3n del etanol han sido estudiados en la rata - por Lindros (1975). En general, los niveles hep3ticos de acetaldehido reflejan un balance muy fino entre su formaci3n y su oxidaci3n ulterior a acetato. Una alteraci3n de cualquiera de ellos - puede producir grandes cambios en la generaci3n de acetaldehido - por el h3gado. En h3gados aislados y perfundidos, en los que la oxidaci3n del etanol era de 2-3 moles/minuto/gr., la producci3n - de acetaldehido era aproximadamente de 25-200 nmoles/minuto/gr. En consecuencia m3s del 90% del acetaldehido formado por el h3gado se metaboliza all3 mismo. La capacidad m3xima de las c3lulas hep3ticas del h3gado aislado de rata para eliminar acetaldehido, fue determinada por Lindros (1975) en 3-4  $\mu\text{mole}/\text{minuto}/\text{gr.}$  de tejido fresco de c3lulas. En animales intactos la concentraci3n de



acetaldehído en la circulación periférica es generalmente 50-100  $\mu$ M, menor que la del hígado. En consecuencia, los tejidos periféricos tienen también una capacidad sustancial para eliminar -- acetaldehído.

Los principales enzimas conocidos que catalizan la conversión de acetaldehído a acetato son la aldehído dehidrogenasa, la aldehído oxidasa y la xantino oxidasa. Como el estado de concentración del acetaldehído durante la oxidación del etanol, se puede mantener constante dentro de un rango micromolar, probablemente las aldehído dehidrogenasas son, en este estadio del metabolismo del etanol, los únicos enzimas funcionalmente significativos. Se ha podido determinar por Richert y Westerfield (1957), que las flavo proteinoxidasas, solamente intervienen en menos del 15% de la oxidación del aldehído en el hígado de rata, aún cuando la concentración de acetaldehído sea tan significativamente alta como de 40 mM. Más aún, estudios realizados por Lindros y col (1972) y Parrilla y col. (1974), en hígados aislados y perfundidos de ratas, así como en hepatocitos aislados, han mostrado que la oxidación del acetaldehído, cuando la concentración está por debajo de 0.4 mM, se realiza casi completamente en el comportamiento mitocondrial. A concentraciones entre 0.4 y 10 mM, la captación del acetaldehído aumenta como mucho un 60% y la oxidación se realiza entonces también en el citoplasma. Esta distribución subcelular y la dependencia de su concentración para la oxidación del acetaldehído, son compatibles con las propiedades y la localización subcelular, recientemente aclaradas, del aldehído dehidrogenasa en el hígado de rata

(Li, 1977).

#### EFFECTOS DE LA INGESTION CRONICA DE ETANOL

La ingestión crónica del alcohol es capaz de acelerar la eliminación del mismo (50-70%) de la sangre, en animales de experimentación (Khanna y col., 1972; Misra y col., 1971) y en el hombre -- (Mezey y Tobon, 1971; Misra y col., 1971; Shah y col., 1972). -- Como consecuencia se apuntaron cambios coincidentes en las actividades de los sistemas enzimáticos responsables. La ingestión crónica de etanol, según demuestran Mistilis y Birchall (1969) y Figueroa y Klotz (1962a), aumenta la actividad hepática de ADH -- en animales. Observación contraria la realizan Lieber (1973) y Tobon y Mezey (1971), que no encontraron cambio o disminución de la misma. No están claras las razones de esta discrepancia. Sin embargo es bien conocido que el etanol en grandes dosis produce cambios metabólicos profundos en el hígado, inhibe la síntesis -- de proteínas (Rothschild y col., 1971; Jeejeebhoy y col., 1972) y deteriora la función mitocondrial (Cederbaum y Rubin, 1975). Tan -- to la deficiencia de proteína como la de zinc disminuyen el nivel de la actividad de la ADH hepática según demostraron respectiva -- mente Goebell y Bode (1971) y Huber y Gershoff (1975). De esta -- forma el aumento de la actividad de ADH durante el curso de un ex -- perimento de largo alcance, puede ser neutralizado por estos defec -- tos múltiples y no deseables del alcohol, y la actividad, que pue -- de elevarse inicialmente, cae a continuación bajo niveles subnorma

les como observaron Figueroa y Klotz (1962a). Cuando el etanol es administrado en dosis calculadas para evitar la lesión del tejido, se ha demostrado en las ratas, por Mistilis y Birchall (1969) un aumento de la actividad del ADH. Este aumento en la actividad aparecía a las 4 horas de la administración y se mantenía a un nivel dos veces superior al normal durante 14 días. La inducción de ADH también se presenta después de ingestión crónica de etaanol en ratones (McClearn y col., 1964) siendo este efecto dependiente de una función adrenal normal (Sze, 1975). En consecuencia, el aumento en la velocidad de eliminación del alcohol puede ser debido, al menos en parte, a la inducción de ADH. Una interesante comunicación de Sze y col. (1976), muestra que cuando se administra etanol a la ratona embarazada sus descendientes exhiben una actividad aumentada de ADH hepática. La actividad hepática de ADH está generalmente disminuida algunas veces de forma muy marcada, en alcohólicos crónicos y en pacientes con enfermedad hepática y cirrosis (Figueroa y Klotz, 1962b; Dow y col., 1975). Como las velocidades de eliminación del alcohol están aumentadas por la ingestión crónica de etanol, se ha sugerido que el nivel de actividad hepática de ADH no guardaba una relación importante en el hombre con la velocidad de eliminación del etanol. Esta conclusión es errónea porque estos hallazgos pertenecían solamente a dos individuos bebedores activos. Según Mezey y Tobon (1971) y Ugarte y col. (1972) la velocidad acelerada de eliminación del etaanol, que se asocia con la ingestión crónica de alcohol, vuelve -- usualmente a la normalidad después de dos semanas de cesar la ingestión de alcohol. La velocidad de eliminación del alcohol por

el hígado de pacientes cirróticos, pero no bebedores, está en el límite bajo de la normalidad o incluso disminuido y la capacidad de la fructosa para acelerar la velocidad de eliminación del alcohol, en estos pacientes, está considerablemente reducida en comparación con los sujetos normales (Winkler y col., 1971). Estos hallazgos han sido interpretados como indicativos de que, en la cirrosis, el nivel de la actividad de la ADH hepática llega a limitar la velocidad para la oxidación del alcohol, en mucha mayor medida que en los sujetos normales.

La ingestión crónica del alcohol altera también la actividad de la aldehído dehidrogenasa en la rata. Tanto un aumento como una disminución de la actividad total, así como de la actividad de las fracciones específicas subcelulares, parecen haber sido demostradas por Greenfield y col. (1976), entre otros. De igual forma, tanto un aumento como una disminución del metabolismo del acetaldehído han sido comunicados, paradójicamente, por Hasumura y col. (1975) y Brentzel y Thurman (1976). Al igual que con la alcoholdehidrogenasa, la diferencia en las cantidades de etanol administradas y el tiempo de ingestión crónica del mismo, son probablemente los motivos de tan discrepantes resultados. Según Ishii y col. (1973), la actividad de la catalasa, en apariencia, no está afectada por la ingestión crónica de alcohol.

La administración crónica de etanol produce proliferación del retículo endoplásmico liso del hígado, aumenta la actividad enzimática metabolizante de drogas y aumenta, también, la capacidad oxidante -

del etanol dependiente del NADPH, tanto en el hombre como en animales de experimentación. Como ya vimos al estudiar el sistema microsomal oxidante del etanol, la inducción del MEOS o el aumento de la generación de  $H_2O_2$  por la NADPH-oxidasa puede, como máximo, ser la responsable de parte sólo del aumento de la velocidad del metabolismo del etanol que se asocia con la ingestión -- crónica de alcohol. En consecuencia, debe pensarse en otros mecanismos, como hicieron Rawat y Kuriyama (1972), que demostraron que la administración crónica de etanol también aumenta la actividad del  $Na^+$ ,  $K^+$  y ATPasa y la oxidación por las mitocondrias de NADH. En una continuación de estas observaciones Israel y col. - (1973) y Thurman y col. (1976) han mostrado recientemente, y de - forma convincente, que la administración crónica de etanol produ - ce un aumento del consumo de oxígeno, de la utilización de ATP y de la oxidación de NADH, por el hígado de rata. Todos estos he - chos facilitarían una velocidad más alta de la oxidación del eta - nol por la vía de la ADH. El argumento de Thurman y col. es que el aumento de actividad de la ATPasa y de la vía de la ADH, pue - den justificar completamente la aceleración de la velocidad del - metabolismo del etanol que se presenta tras la administración cró - nica de alcohol. Estudios comparables no han sido hasta ahora - realizados en hombres, aunque varios laboratorios están trabajando en ello. Tremolieres y Carre (1961), han comunicado que la - velocidad del metabolismo en pacientes alcohólicos, está aumentada por encima del de los sujetos normales durante la administra - ción de etanol, lo cual sugiere que un mecanismo similar puede - funcionar en el hombre.

### 3.4. ALCOHOL ETILICO E INTESTINO DELGADO

En el Capítulo precedente hemos visto de forma amplia las vías - que puede seguir el metabolismo del etanol, así como los lugares donde el mismo tiene lugar preferentemente. El excesivo consumo de alcohol, tanto en forma aguda como crónica, tiene unos efectos sobre el aparato digestivo ampliamente conocidos en lo que se refiere al hígado y al páncreas, pero menos bien establecido en lo tocante a la mucosa intestinal. En este Capítulo trataremos sobre alguno de los cambios que la ingestión aguda o crónica del alcohol etílico produce sobre la misma.

#### 1. EFFECTOS DE LA INGESTION AGUDA DE ETANOL SOBRE EL INTESTINO DELGADO

Desde antiguo es conocida la diarrea que produce el alcohol y el mismo Hipócrates conoció la asociación entre intoxicación etílica y la presencia de heces líquidas y abundantes. Baraona y col. (1962) Sun y col. (1967) y Marin y col. (1969) han demostrado la existencia de un síndrome de malabsorción intestinal asociada a trastornos en la función pancreática, en pacientes con cirrosis hepática de origen alcohólico. Small y col. (1959), Roggin y col. (1969), Halsted y col. (1967), Tomasulo y col. (1968). Mezey y col. (1970), Thomson y col. (1970) y Halsted y col. (1971), han comprobado que un trastorno similar puede presentarse en enfermos etílicos crónicos con mínima e incluso nula afectación hepática.

Esta es una de las razones por lo que, tanto en animales de experimentación como en el ser humano, se han investigado algunos de los efectos que el alcohol etílico produce sobre la mucosa intestinal. Carter y col. (1971), demuestran que en ratas la ingesta aguda de alcohol produce un aumento de la síntesis de triglicéridos, Middleton y col. (1971) que sucede lo mismo con la del colesterol, mientras que Mistilis y Ockner (1972) son capaces de comprobar en las mismas condiciones un aumento del contenido de triglicéridos de la mucosa del intestino delgado así como de colesterol, fosfolípidos y triglicéridos en el contenido de sus linfáticos. La supresión parcial que sobre la síntesis aumentada de triglicéridos y colesterol produce el pirazol (Carter y col., 1971), solamente es demostrable mientras el etanol permanece en la luz intestinal (Middleton y col., 1971). El etanol administrado de forma aguda parece ser que tiene un efecto específico estimulante de los enzimas encargados de la absorción de lípidos. Por esto, según Mezey (1975), es posible que la hiperlipemia y el hígado graso del etilismo se pudieran justificar al menos en parte, por el aumento de la síntesis de los lípidos y del contenido de los mismos en los linfáticos intestinales, comprobados en esta situación.

Papel diferente parece ser que juega el etanol en lo que se refiere al transporte de los aminoácidos e incluso de la glucosa durante el etilismo agudo. Carter e Iselbacher (1973) han demostrado un descenso en los niveles de ATP en el intestino delgado de la rata, tanto durante la administración aguda como crónica de etanol.

Además Israel y col. (1965) comprueban que el etanol tiene un efecto inhibitor sobre la actividad de la ATPasa, estimulante de los mecanismos de transporte activo a través de la célula intestinal, en los que están involucrados el sodio, el potasio y el magnesio. Por ello, se explicaría, según Spencer y col. (1964), Chang y col. (1967) e Israel y col. (1968) el que en experimentos llevados a cabo con ratas, tanto "in vivo" como "in vitro", el etanol pueda inhibir el transporte intestinal de aminoácidos y de glucosa.

Con referencia a los enzimas encargados de la absorción de los hidratos de carbono, pocos estudios se han llevado a cabo. Por ejemplo, Rodgers y O'Brien (1975) comunican que después de la administración aguda de etanol no observaron efectos sobre las disacaridasas del yeyuno, aunque en 1974 Barona y col. habían comunicado que en las mismas circunstancias se producía un descenso de la actividad de lactasa y de la timidinakinasa, enzimas localizados -- respectivamente en las células de las microvellosidades y de las criptas, donde comprobaron erosiones hemorrágicas después de la administración del alcohol. La discrepancia de los resultados, posiblemente esté en relación con la diferente metodología seguida.

Pocos estudios se han realizado hasta la fecha sobre los efectos del etanol administrado de forma aguda en el intestino delgado de los seres humanos.

Mezey (1975) después de la administración de una dosis elevada de



etanol (0.8 kg/peso) encuentra reducida la excreción urinaria - de D-xylosa; según él este efecto sería debido a una inhibición de la capacidad de absorción de la mucosa intestinal, además del efecto hiperosmolar del alcohol retardando la absorción. Robles y col. (1972) demostraron además que el alcohol altera la motilidad del intestino delgado, inhibiendo a nivel del yeyuno las ondas de tipo I, encargadas de mezclar el contenido y de impedir su progreso rápido a través de la luz intestinal, mientras que a nivel del ileon activan las ondas de tipo III, las cuales están asociadas con la propulsión del contenido intestinal. Todos estos efectos pueden contribuir a la "diarrea alcohólica". (Figura 3.)

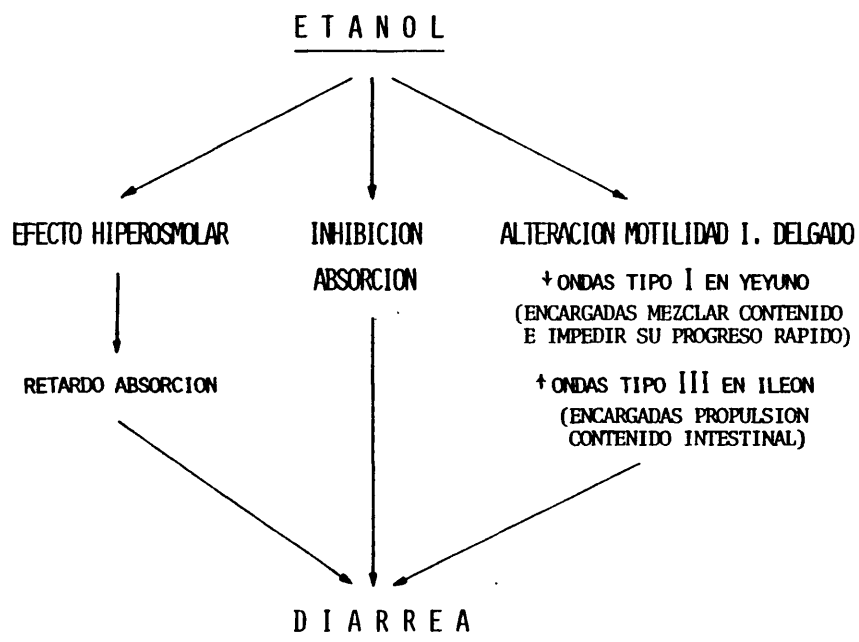
Después de la revisión de la literatura a nuestro alcance, no hemos encontrado ninguna referencia de los efectos que el alcoholismo agudo puede producir en los seres humanos sobre las disacáridasas ni sobre la morfología de la mucosa intestinal.

## 2. EFECTOS DE LA INGESTION CRONICA DE ETANOL SOBRE EL INTESTINO DELGADO

Krawitt (1973) demuestra que la ingestión crónica de alcohol interfiere el transporte de calcio en el duodeno de ratas, independientemente de que presenten o no malnutrición o disfunción hepática o pancreática. También demostró que estos efectos del etanol no son reversibles ni con la administración de vitamina D o

FIG. 3

EFFECTOS FISIOLÓGICOS DEL ETANOL EN LA ETIOPATOGENIA DE LA DIARREA



de 25-Hidroxicolecalciferol (Krawitt, 1975). Por el contrario, - la fosfatasa alcalina de la mucosa intestinal, cuyos niveles son bajos durante la ingestión crónica de etanol, recupera sus niveles normales después de la administración de vitamina D.

La administración crónica de etanol a las ratas acorta la longitud de sus vellosidades intestinales, disminuye el número de células epiteliales y desciende los niveles de actividad de los - enzimas que se localizan en el borde en cepillo, especialmente - de la lactasa, sucrasa y fosfatasa alcalina (Baraona y col., 1974)

En el hombre la ingestión crónica de etanol interfiere con la absorción de vitamina B-12 (Lindenbaum y Lieber, 1969), así como - también con la de ácido fólico (Halsted y col., 1971), sin disminuir la absorción de D-xylosa (Mezey, 1975). Según Lindenbaum y Lieber (1975) si en un alcohólico crónico que presenta esteatorrea, ésta no desaparece después de su ingreso en el Hospital y la administración de una dieta adecuada, aunque el paciente continúe bebiendo alcohol, se debe sospechar la existencia de una pancreatitis crónica.

Por lo que se refiere a la morfología de la mucosa intestinal en los alcohólicos crónicos, Mezey (1975) no pudo encontrar cambios visibles al microscopio óptico, aunque Rubin y col. (1972) habían encontrado cambios ultraestructurales en este tipo de pacientes, consistentes en anormalidades de las mitocondrias, del retículo endoplásmico y del aparato de Golgi.

- 79 -

Lo mismo que con el alcoholismo agudo, tampoco hemos podido encontrar después de nuestra revisión de la literatura mundial, - referencias a alteraciones de las disacaridasas intestinales en el alcoholismo crónico, en los seres humanos.

.ooo.

- 80 -

- 4 -

MATERIAL Y METODOS

## CAPITULO 4

### MATERIAL Y METODOS

#### 1. BIOPSIA INTESTINAL

Las muestras de biopsia intestinal fueron obtenidas mediante la cápsula de Crosby-Kugler (Crosby and Kugler, 1957), según la modificación de Salem y col. (1965). Algunas veces por dificultades ocasionales de adquisición en el mercado, hemos simultaneado el uso de la cápsula anterior con la modificada por Watson (cápsula de Watson-Crosby), de fabricación inglesa y de un coste -- aproximadamente cuatro veces menor.

La modificación de Salem y col. aplicable a ambas cápsulas, consiste en una sonda radioopaca, cateter rojo-1, manufacturado por Kifa Odman-Ledin, Suecia, de los usados para cateterismos cardíacos, con lo que se permite la fácil localización de la cápsula - bajo control fluoroscópico, a la vez que al ser el cateter suficientemente rígido permite su introducción a través de la garganta del paciente. En algunas ocasiones cuando el mismo tenía dificultades para tragar, el tubo se pasó a través de uno de los habituales para intubación nasogástrica, lo que facilitó la introducción de la cápsula en el esófago, siendo entonces retirado el extratubo.

La otra modificación de Salem y col., consiste en una fina cubier

ta de latex; a modo de "preservativo" (Figura 4), que tiene una abertura coincidente con la de la cápsula, consiguiéndose de esta forma asegurar que el extremo distal de la misma no se des--prenda dentro del intestino. Con la modificación de Watson, cuyo extremo distal se sujeta mediante una tuerca con el resto de la cápsula, no era en teoría necesario usar la cubierta de latex, a pesar de lo cual en una ocasión se perdió el mismo dentro del intestino de una paciente, teniendo que vigilar las heces del mismo durante varios días hasta conseguir recuperarlo. En las Figuras 5 y 6 se muestran los dos tipos de cápsula empleada por nosotros.

Una vez localizada la cápsula en su sitio mediante rayos X, normalmente nada más pasado el ángulo de Treitz (Figura 7) o en los primeros veinte centímetros después del mismo, se realiza una aspiración brusca, nosotros empleamos una jeringa ordinaria de plás--tico de 50 c.c., que repetimos cuatro o cinco veces para estar -seguros de que la cuchilla ha sido accionada, se retira la cápsu--la en lo cual no suele haber mayor problema, no habiendo encontra--do nosotros en las 656 biopsias intestinales realizadas hasta la fecha, ninguna de las complicaciones descritas por diversos auto--res, como son: 1. "Atrapamiento de la cápsula"; 2. "Síndrome post--biopsia intestinal"; 3. "Perforación"; 4. "Hemorragia" y 5. "Bac--teremias". Solamente en dos casos debimos recurrir a una inyec--ción de bromuro de propantelina para relajar un supuesto espasmo pilórico en dos pacientes muy deteriorados, en los que no quisi--mos forzar la tensión mecánica de la extracción. En la Tabla I ya habíamos recogido las complicaciones descritas después de la

82

FIG. 4

FUNDA LATEX CAPSULA CROSBY-KUGLER

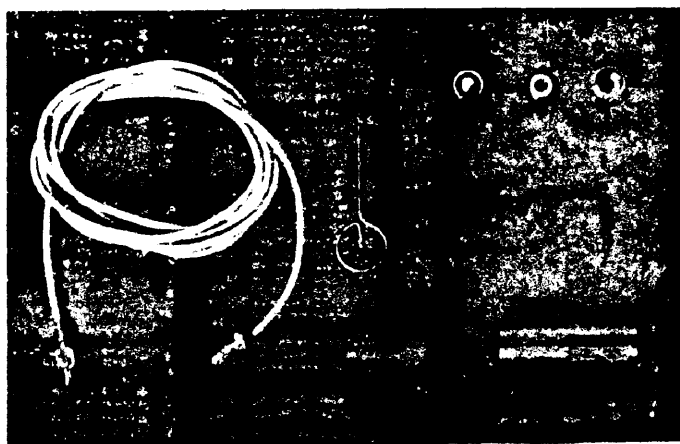
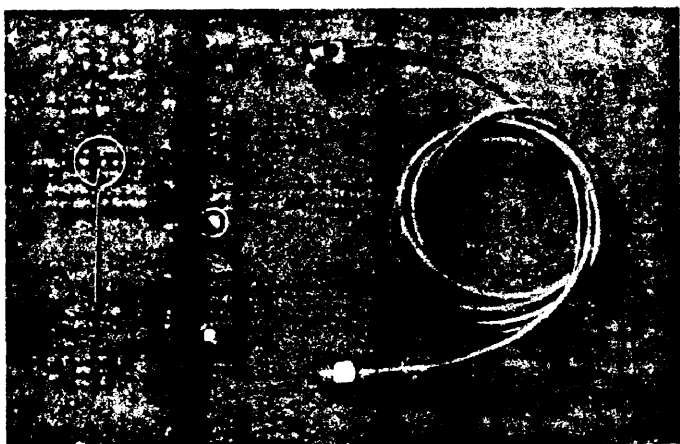
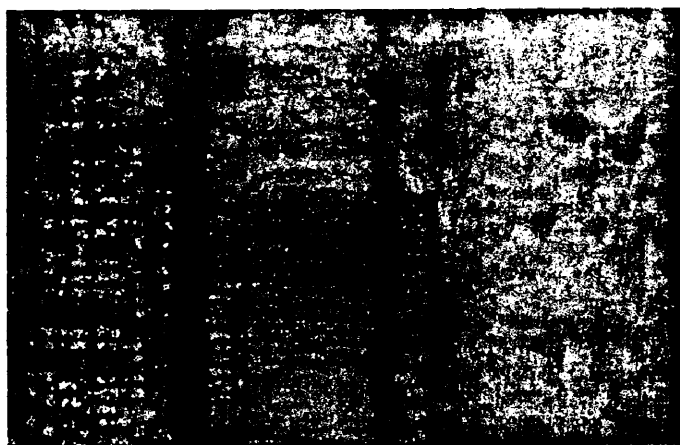
FIG. 5

CAPSULA DE CROSBY-KUGLER

FIG. 6

CAPSULA DE WATSON-CROSBY





83(1,

FIG. 7

CAPSULA LOCALIZADA  
ANGULO DE TREITZ

- 84 -



biopsia intestinal.

En todos los sujetos se realizó uno o dos días antes de la biopsia un estudio completo de coagulación incluyendo recuento de -- plaquetas, fibrinógeno protrombina, retracción del coágulo, etc. En los voluntarios sanos y en los sometidos a ingestión aguda de alcohol no tuvimos ningún problema con la coagulación, debiéndose en cambio desechar varios de los alcohólicos crónicos, cuya coagulación, sobre todo los tests de protrombina, no mejoraron a pesar de la administración intramuscular de vitamina K.

Todos los pacientes ayunaron desde 12 horas antes, permitiéndoseles para una mejor introducción en la cápsula pequeños sorbos de agua que facilitaban la deglución de la misma. A unos cuantos, al principio, se les administró una tableta de 0,5 grs. de amethocaina que disolvían en la boca con objeto de conseguir anestsia local antes de tragar la cápsula. Posteriormente dejamos de administrarla y no encontramos diferencia sensible en la facilidad de deglución de la misma.

Normalmente el plan que hemos seguido para conseguir la introducción total de la cápsula es el propuesto por Salem (1965), cuyo proceder es el siguiente:

1. Introducción por el médico o técnico auxiliar, de los primeros 60 cms. del tubo, estado en el cual el paciente colabora únicamente de forma pasiva.

2. Una vez que tenemos en los labios del sujeto la señal de los 60 cms. le hacemos colocarse en decúbito derecho, no permitiéndosele tragar más durante la siguiente media hora.
3. El paciente empieza a tragar el tubo a razón de 2 cms. aproximadamente cada cinco minutos, hasta alcanzar los 120 cms. del mismo. En este momento, cuando teníamos facilidades, se hacía un control radiológico para comprobar si la cápsula había atravesado el píloro. Si la misma no había pasado se le inyectaban 10 mgrs. de metoclopramida (Primperan), con lo que habitualmente se consigue el paso al duodeno.
4. Una vez pasado el duodeno el paciente es colocado en decúbito lateral izquierdo, hasta que la cápsula alcanza la flexura duodeno-yeyunal, momento en que si no la atraviesa espontáneamente se le puede ayudar mediante masaje externo aplicado por el explorador.

Con el tiempo y dadas las enormes dificultades que en nuestro Hospital tenemos para los controles radiológicos (distancia de nuestro Servicio al Departamento Central de Rayos X, habitual sobrecarga de las salas televisadas del mismo, etc.) hemos simplificado todo el proceso, inyectando sistemáticamente Primperan a la media hora de comenzar y haciendo un único control fluoroscópico a la hora y media o dos horas, con lo que solamente en raros casos hubo que realizar un segundo o incluso tercer control. De esta forma el tiempo promedio de intubación en todos nuestros

pacientes, hasta la fecha, es de 82' (ver Tabla VIII, pag. 114)

Una vez tomada la biopsia se permitió a los voluntarios sanos, y a los sometidos a ingesta aguda de alcohol, realizar su vida habitual (aunque los últimos, en razón del alcoholismo agudo provocado, no estuvieron en condiciones de hacerlo hasta pasadas varias horas), los alcohólicos crónicos, hepatopatas y, en general, todos los enfermos que nos son remitidos para biopsia intestinal, permanecen bajo control y reposo en cama durante las seis horas siguientes después de la biopsia.

En ninguno de estos casos se tuvieron complicaciones mayores y, solamente en unos pocos, hubo necesidad de repetir el procedimiento al no haber cerrado la cápsula y por consiguiente no obtenerse tejido intestinal. Solamente en uno de los voluntarios y en nueve del resto de los pacientes en los que hasta la fecha hemos intentado la obtención de biopsia intestinal, no se consiguió, a pesar de todo lo expuesto hasta aquí (en total 656 biopsias positivas realizadas en 6 años). No incluyo aquí los casos en que por falta de colaboración del paciente se desistió de hacerle tragar la cápsula y, ni que decir tiene, los numerosos casos en que planteada la necesidad del estudio éste no se pudo realizar, por diversas circunstancias, principalmente defectos de coagulación.

Una vez tomada la muestra, la cápsula cerrada se guardó en hielo hasta su apertura, período de tiempo que nunca superó los 5 minutos.

Abierta la cápsula, la muestra de biopsia es colocada en un vidrio de reloj y rápidamente examinada al microscopio de disección. A continuación y si el tamaño de la muestra lo permitía se dividía en dos trozos, uno de ellos se envolvía en papel de parafina congelándose a continuación a  $-20^{\circ}\text{C}.$ , hasta que se realizaba la determinación enzimática, la otra mitad se extendía en papel de filtro fijándose en solución salina de formol, con lo que se disponía de más tiempo para el examen bajo el microscopio de disección y realización de fotografías, remitiéndola a continuación al Departamento de Anatomía Patológica.

En un grupo de voluntarios bajo ingesta aguda de alcohol se dividía además en un tercer fragmento, que se fijaba en glutaldehído para ulterior estudio bajo microscopio electrónico, como se describe en el capítulo de alcohólicos agudos.

## 2. DETERMINACION DE DISACARIDASAS

Se basa el método seguido por nosotros en el hecho de que la hidrólisis enzimática de la Lactosa, Sucrosa y Maltosa libera glucosa, la cual se determina colorimétricamente mediante la adición de glucooxidasa. Esto se consigue tratando la mezcla en incubación con un reactivo que contiene glucooxidasa, peroxidasa y tris (hidroximetil) aminometano, para enlentecer la actividad de la glucooxidasa (Sols y de la Fuente, 1957, 1961; Dahlqvist, 1961d, 1964).

### REACTIVOS

1. Substrato

Se preparan soluciones de Lactosa, Sucrosa y Maltosa 0.1. M en un bufer de fosfato potásico  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0.2 M, ajustado a un pH de 6.0.

2. Bufer

Bufer fosfato,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 0.2 M, ajustado a un pH de 6.0 con -- NaOH.

3. Reactivo tris glucosa oxidasa (TGOR)

Para la preparación de este reactivo se necesitan las siguientes soluciones:

Tris bufer: Solución de 6.057 grs. de tris, más 21 c.c. de -- HCL 2 N que se diluyen en 1000 c.c. de agua destilada. El pH de la solución se ajusta a pH 7.0 con NaOH.

Solución de peroxidasa: Solución conteniendo 1 mg/ml de peroxidasa en agua destilada. Esta solución es estable durante varios meses a  $-20^\circ\text{C}$ .

Solución de 0-Dianisidine: Solución conteniendo 10 mg/ml en -- 95% de etanol, de 0-Dianisidine. Se puede guardar en la oscuridad y cuando alcanza un color marrón oscuro por oxidación -



debe ser desechado. Por consejo personal del Dr. Sols hemos preferido generalmente hacer la solución con metanol, que disuelve la O-Dianisidine más fácilmente. Esta solución la preparamos nueva siempre que tenemos que hacer el TGOR.

Solución detergente: Usamos una solución de 10 c.c. de Triton X-100 en 80 c.c. de etanol al 95%.

Preparación del TGOR:

Se colocan 20 mgr. de glucosaoxidasa (Boehringer 15424) en un vaso de precipitado de 200 ml, junto con 100 ml del tris bufer. Se agita esta solución hasta que se disuelve la glucosaoxidasa, añadiéndose entonces 1.0 ml de la solución de peroxidasa, 1.0 ml de solución de O-Dianisidine y 2.0 ml de la solución detergente. Por último se añade suficiente tris bufer para completar 200 ml de TGOR.

Este reactivo es estable durante una semana a 4°C.

4. Solución standard de glucosa

Se disuelven 800 mg. de glucosa más 2.7 grs. de ácido benzoico en agua destilada fría hasta completar 1000 ml. Esta solución es estable durante meses a la temperatura ambiente del Laboratorio.

Simultáneamente a cada determinación de disacaridasas, se preparan soluciones standard conteniendo 5, 10, 20 y 30  $\mu\text{g}$ . de glucosa.

#### 5. Homogeneizado

Se prepara un homogeneizado neto con un homogeneizador manual de cristal (Figura 8), a razón de 1 ml de tejido intestinal por 40  $\mu\text{l}$  de NaCL 0.9 M helado. Este homogeneizado neto se emplea para determinar la actividad de Lactasa. Para la determinación de Sucrasa se diluye dos veces con suero salino frío, y para la de Maltasa cuatro veces.

#### PROCEDIMIENTO

Hemos seguido el método de Burgess y col. (1964). Se preparan los siguientes tubos:

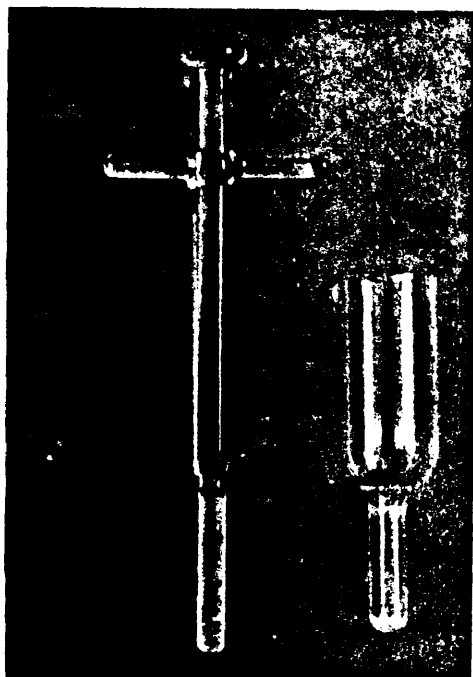
	1	2	3
BUFFER	25 $\mu\text{l}$	25 $\mu\text{l}$	25 $\mu\text{l}$
SUSTRATO (Disacárido apropiado)	50 $\mu\text{l}$	50 $\mu\text{l}$	-
HOMOGENEIZADO (Dilución apropiada)	50 $\mu\text{l}$	50 $\mu\text{l}$	50 $\mu\text{l}$

916

FIG. 8

HOMOGENIZADOR DE CRISTAL

- 92 -



Estos tubos se incuban durante 20 minutos a 37°C. Mientras dura la incubación se preparan en una bandeja con hielo igual número de tubos conteniendo cada uno 1.0 ml. del reactivo de tris-glucosa-oxidasa.

Después de la incubación al tubo 3 se añaden 50 µl del disacárido apropiado y rápidamente de los tubos 1, 2 y 3 se extraen 50 µl. que se añaden a los otros tubos previamente preparados conteniendo el TGOR, se agitan y se incuban durante 30 minutos a 37 °C.

Al final de la segunda incubación se le añade a cada tubo dos gotas de KOH al 40%. Esto detiene la reacción sin que influya en el color de la misma. Si el espectrofotómetro está a mano no es necesario añadir KOH.

En cada ocasión se prepara una curva standard de glucosa obtenida mediante incubación de los siguientes tubos:

1. 50 µl. de agua destilada y 1.0 ml. de TGOR
2. 50 µl. de agua destilada, 5 µg. de glucosa y 1.0 ml. de TGOR
3. 50 µl. de agua destilada, 10 µg. de glucosa y 1.0 ml. de TGOR
4. 50 µl. de agua destilada, 20 µg. de glucosa y 1.0 ml. de TGOR
5. 50 µl. de agua destilada, 30 µg. de glucosa y 1.0 ml. de TGOR

Los tubos se leen en un espectrofotómetro a 448 mµ, usando cubetas de 1 c.c.

### 3. REPRODUCCION DEL METODO DE DETERMINACION DE DISACARIDASAS

Con objeto de estudiar la reproductividad del método expuesto anteriormente, realizamos el siguiente experimento con homogeneizados de mucosa intestinal procedente de cuatro enfermos portadores de una úlcera péptica gástrica, a los que se les sometió a intervención quirúrgica.

Se obtuvo de cada uno de los cuatro pacientes una muestra de mucosa intestinal, inmediatamente después del ángulo de Treitz. Cada muestra se dividió en seis trozos que fueron inmediatamente envueltos en papel de parafina y guardados a  $-20^{\circ}\text{C}$ . De cada una de ellas, en cada uno de los cuatro pacientes, se realizaron dos determinaciones separadas los días 0, 1, 7, 14, 21 y 48. Las Tablas V, VI y VII muestran los resultados obtenidos. La desviación standard y el error standard se encuentran dentro del límite razonable. El coeficiente de variación es similar para las tres disacaridasas. Los ensayos dobles en cada caso muestran unos estrechos resultados. La simple inspección de las cifras de las Tablas demuestra que el homogeneizado mantiene una actividad completa, en relación con todas las disacaridasas, durante todo el período que estuvo almacenado.

Uno de los pacientes mostró ser hipolactásico el primer día de ensayo, por lo que fue descartado para este experimento.

**TABLA V**

**REPRODUCTIVIDAD DEL METODO DE DETERMINACION DE LAS DISACARIDASAS**  
(Unidades por gramo de tejido fresco).

**PACIENTE N° 1**

<u>DIA DE LA DETERMINACION</u>	<u>MUESTRA</u>	<u>LACTASA</u>	<u>SUCRASA</u>	<u>MALTASA</u>
0	1	2.2	11.4	30.7
	2	2.4	13.3	34.6
1	1	2.0	11.0	35.4
	2	2.0	12.7	29.3
7	1	1.8	10.4	36.2
	2	1.9	9.8	30.9
14	1	1.8	11.2	40.6
	2	2.2	9.6	42.8
21	1	2.0	14.4	40.0
	2	2.2	11.6	36.8
28	1	2.2	16.2	37.7
	2	2.3	14.4	34.2
<b>MEDIA</b>		<b>2.083</b>	<b>12.167</b>	<b>35.767</b>
<b>DESVIACION STANDARD</b>		<b>0.195</b>	<b>2.052</b>	<b>4.166</b>
<b>ERROR STANDARD</b>		<b>0.056</b>	<b>0.592</b>	<b>1.202</b>

TABLA VI

REPRODUCTIVIDAD DEL METODO DE DETERMINACION DE LAS DISACARIDASAS  
(Unidades por gramo de tejido fresco).

PACIENTE N° 2

<u>DIA DE LA DETERMINACION</u>	<u>MUESTRA</u>	<u>LACTASA</u>	<u>SUCRASA</u>	<u>MALTASA</u>
0	1	1.8	13.4	28.1
	2	2.1	12.6	26.2
1	1	2.0	12.8	24.3
	2	2.2	13.1	26.8
7	1	1.9	12.6	25.4
	2	2.0	13.4	27.2
14	1	2.2	13.0	28.0
	2	1.8	12.2	26.4
21	1	2.0	12.8	27.2
	2	1.9	12.6	25.8
28	1	2.1	13.0	26.4
	2	1.8	13.4	27.2
MEDIA		1.983	12.908	26.583
DESVIACION STANDARD		0.147	0.380	1.084
ERROR STANDARD		0.042	0.110	0.313



**TABLA VII**

**REPRODUCTIVIDAD DEL METODO DE DETERMINACION DE LAS DISACARIDASAS**  
(Unidades por gramo de tejido fresco).

**PACIENTE N° 3**

<u>DIA DE LA DETERMINACION</u>	<u>MUESTRA</u>	<u>LACTASA</u>	<u>SUCRASA</u>	<u>MALTASA</u>
0	1	3.2	9.8	20.2
	2	3.0	9.0	18.4
1	1	2.8	8.9	19.0
	2	3.4	9.0	21.4
7	1	3.0	9.6	20.8
	2	2.9	8.8	19.6
14	1	3.2	8.9	22.0
	2	3.0	9.6	19.0
21	1	2.9	9.4	21.0
	2	3.1	9.8	19.8
28	1	3.3	9.4	19.6
	2	3.0	9.0	20.8
<b>MEDIA</b>		<b>3.067</b>	<b>9.267</b>	<b>20.133</b>
<b>DESVIACION STANDARD</b>		<b>0.178</b>	<b>0.373</b>	<b>1.087</b>
<b>ERROR STANDARD</b>		<b>0.051</b>	<b>0.108</b>	<b>0.314</b>

#### 4. EXAMEN AL MICROSCOPIO DE DISECCION

Todas las muestras de biopsia fueron examinadas con un microscopio de disección CARL Seiss a diferentes aumentos x6 y x40. Fueron clasificadas, de acuerdo con la imagen obtenida de la mayoría de las vellosidades, en "dedos", "hojas" y "rugosidades". En algunas ocasiones la superficie intestinal mostraba rugosidades continuas y anastomosadas, con ausencia de vellosidades normales. Esta imagen es muy similar a las circunvoluciones cerebrales, y fue clasificada como en "circunvoluciones". El grado más severo de atrofia de las vellosidades, representado por una superficie completamente plana, que algunas veces muestra una imagen en mosaico, fue clasificada como "plana". Las Figuras 9, 10, 11, 12 y 13 ilustran las diferentes clases de vellosidades observadas.

#### 5. EXAMEN HISTOLOGICO

Las muestras de biopsia fueron fijadas en solución salina de formal y a continuación incluidas en parafina. Las diversas secciones cortadas del bloque fueron teñidas con hematoxilina-eosina. Las secciones fueron examinadas con un microscopio de luz y clasificadas en los siguientes grupos:

1. Normal cuando la mayoría de las vellosidades fueron de altura y grosor típicos normales (vellosidades en forma de dedos). (Figura 14).

2. Anormalidades menores de las vellosidades cuando la mayoría - mostraban discreto acortamiento, o bifurcaciones y puentes. (Figura 15).
3. Atrofia parcial de las vellosidades cuando todas las vellosidades eran cortas, anchas, aunque todavía reconocibles como - tales (Figura 16).
4. Atrofia subtotal de las vellosidades cuando la mucosa estaba - desprovista de cualquier proyección que recordasen vellosidades normales o anormales (Figura 17).

Estos cuatro tipos histológicos se corresponden groseramente a - las imágenes obtenidas con el microscopio de disección; así los "dedos" y las "hojas" son los normales, las "rugosidades" corresponden a las anomalías menores de las vellosidades, las "circunvoluciones" a la atrofia parcial de las vellosidades y la "plana" a la atrofia subtotal de las vellosidades.

#### 6. EXAMEN AL MICROSCOPIO ELECTRONICO

Las muestras de biopsia obtenidas en algunos casos (alcohólicos - agudos) fueron también examinadas al microscopio electrónico. Las mucosas fueron fijadas durante unas 6 horas en glutaraldehído frío al 4%. Se lavaron luego en fosfato de sucrosa 0.2 M y posteriormente fijada en tetroxido de osmio al 1% durante dos horas para a

996j

**FIG. 9**

**VELLOSIDADES NORMALES MICROSCOPIO  
DISECCION: "PATRON EN DEDOS"**

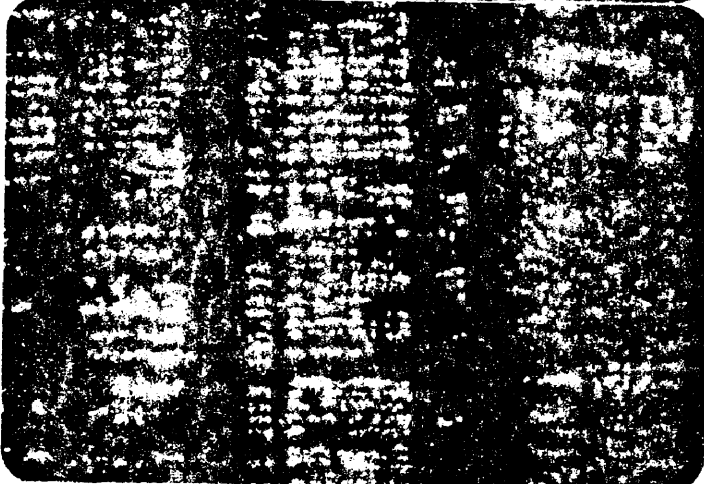
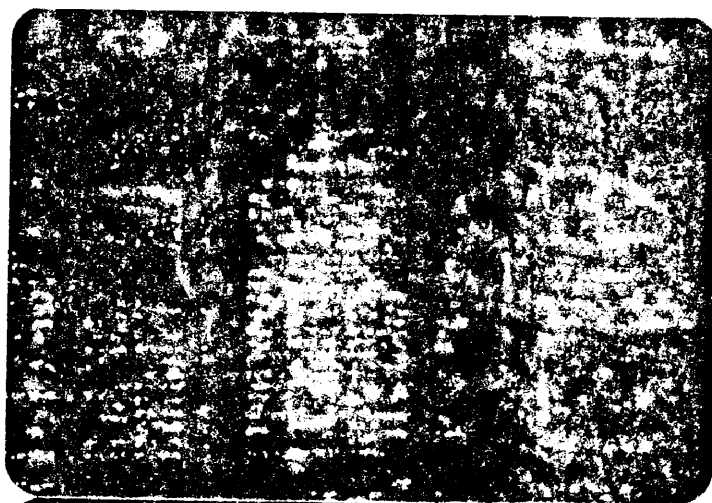
**FIG. 10**

**VELLOSIDADES NORMALES MICROSCOPIO  
DISECCION: "PATRON EN HOJAS"**

**FIG. 11**

**VELLOSIDADES NORMALES MICROSCOPIO  
DISECCION: "PATRON EN RUGOSIDADES"**

- 100 -



100 b1

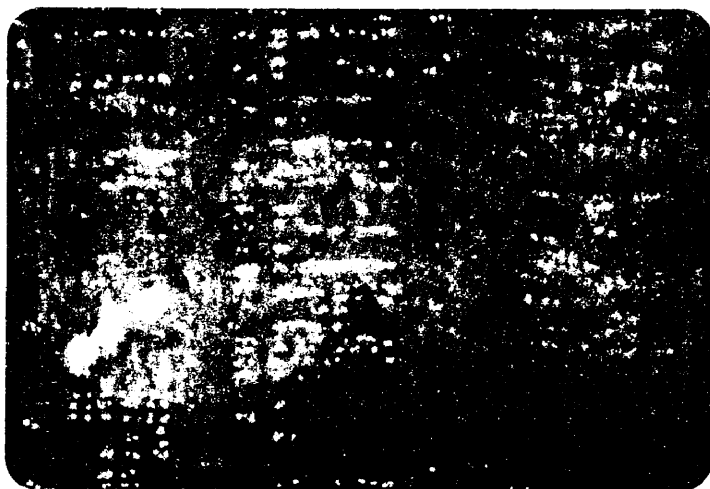
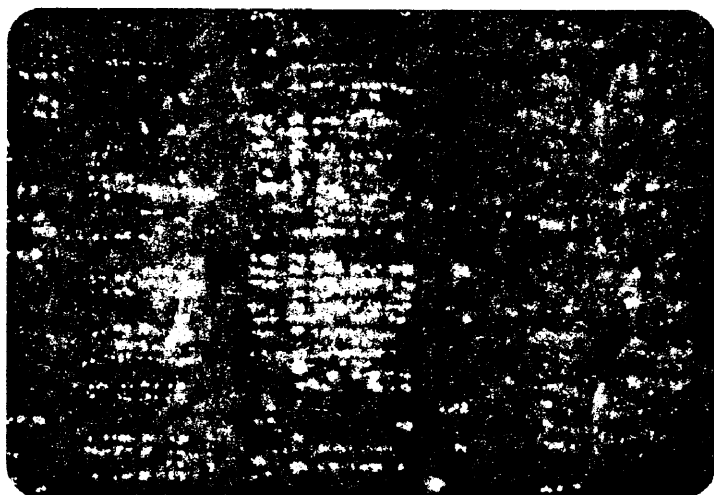
**FIG. 12**

**VELLOSIDADES PATOLOGICAS MICROSCOPIO  
DISECCION: "CIRCUNVOLUCIONES"**

**FIG. 13**

**VELLOSIDADES PATOLOGICAS MICROSCOPIO  
DISECCION: "PLANA O EN MOSAICO"**

- 191 -



101 63

**FIG. 14**

**MICROSCOPIA OPTICA**

**VELLOSIDADES NORMALES:**

**VELLOSIDADES CON ALTURA NORMAL. CRIPTAS  
POCO PROFUNDAS. LAMINA PROPIA SIN DENSI-  
DAD CELULAR AUMENTADA (H.E. 10x)**

**FIG. 15**

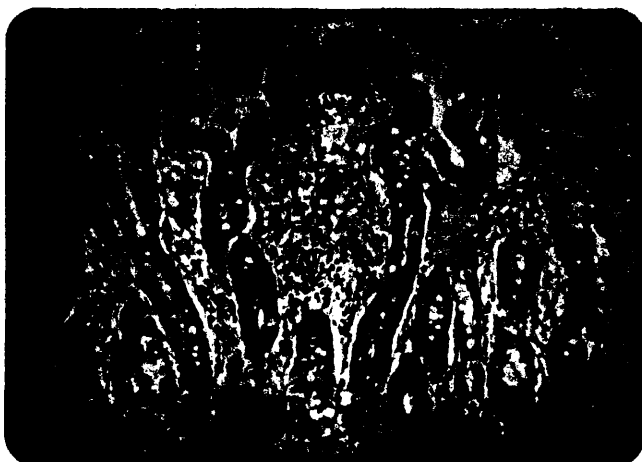
**MICROSCOPIA OPTICA**

**ANORMALIDADES MENORES VELLOSIDADES:**

**VELLOSIDADES ACORTADAS Y ENSANCHADAS.  
CRIPTAS PROFUNDAS. SIGNOS REGENERATIVOS  
EPITELIALES CON PSEUDOESTRATIFICACION  
NUCLEAR. LINFATICOS LAMINA PROPIA DILA-  
TADOS (H.E. 10x)**



- 102 -



1026m

**FIG. 16**

**MICROSCOPIA OPTICA**

**ATROFIA PARCIAL VELLOSIDADES**

VELLOSIDADES REDUCIDAS A ESBOZOS. SIGNOS  
REGENERATIVOS EPITELIALES INTENSOS. CE-  
LULAS PLASMATICAS AUMENTADAS EN NUMERO  
EN LAMINA PROPIA (H.E. 10x)

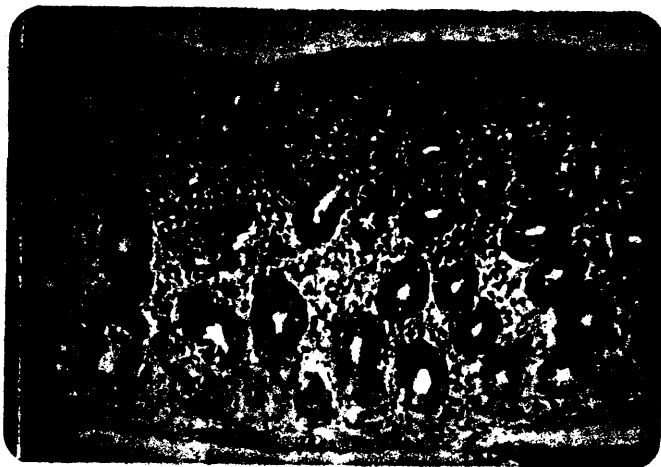
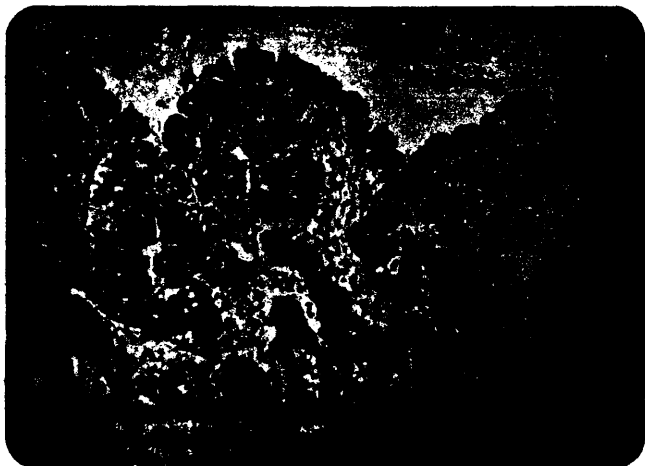
**FIG. 17**

**MICROSCOPIA OPTICA**

**ATROFIA SUBTOTAL VELLOSIDADES**

NO EXISTEN VELLOSIDADES. SUPERFICIE EPI-  
TELIAL PLANA. PROFUNDIDAD AUMENTADA POR-  
CION CRIPTICA MUCOSA. CELULARIDAD LAMINA  
PROPIA MUY AUMENTADA. SIGNOS REGENERATI-  
VOS EPITELIALES MUY INTENSOS. INDICE MI-  
TOTICO MUY AUMENTADO (H.E. 10x)

- 103 -



continuación ser pasadas por araldite. Las secciones, de color plata, se cortaron con cuchillas de vidrio en un ultramicrotomo Cambridge-Huxley y teñidas con acetato de uranilo al 2% y citrato de plomo. Por último fueron examinadas y fotografiadas en un aparato Philips EM 100.

#### 7. TEST DE TOLERANCIA A LA LACTOSA

Para realizar el mismo hemos seguido las recomendaciones de Newcomer y McGuill (1967a). A los sujetos que habían estado en ayunas un mínimo de 8 horas, se les toma una muestra de sangre antes de que beban la solución de Lactosa (50 grs. en 400 ml. de agua). A continuación se toman muestras de sangre a los 15, 30, 60 y 90 minutos. Todas las muestras fueron tomadas de sangre venosa (aunque es recomendable hacerlo de sangre capilar) y la glucosa se determinó por un método de glucosa oxidasa especialmente modificado para el autoanalizador (Morley y col., 1968). Una elevación de glucosa sanguínea menor de 20 mg., por encima del valor en ayunas, se considera anormal.

#### 8. TRANSITO INTESTINAL CON LACTOSA

En unos pocos casos hemos empleado el método descrito por Laws y Neale (1966) para diagnosticar radiológicamente un defecto de lactasa. Al individuo en ayunas desde 12 horas antes se le administra una mezcla de 25 grs. de lactosa y Micropaque. El individuo

es controlado mientras la mezcla se va bebiendo y se examina el estómago y el duodeno. Posteriormente se le coloca en decúbito derecho durante una hora. A continuación, al final de la hora, se toma, se toma una radiografía simple del abdomen. Se considera que el test es significativo de hipolactasia si el tránsito es rápido, si hay dilución del bario y si aparecen asas dilatadas (Figura 18 y 19). Es conveniente realizar al mismo paciente una tránsito intestinal solamente con micropaque unos días antes o después para comparar las imágenes.

#### 9. DEFINICION Y EXPRESION DE LAS UNIDADES

Una unidad de actividad de disacaridasas es definida según el método seguido, como la actividad capaz de hidrolizar 1  $\mu$ mole de sustrato por 1 minuto a 37°C. en un pH de 6.0 y a una concentración de sustrato de 0.04 M.

Las unidades están expresadas por gramo de tejido fresco de muestra de biopsia, y no por gramo de proteínas por las siguientes razones:

1. Dunphy y col. (1965) han mostrado que los coeficientes de variación de las dos formas de expresión de unidades son muy similares.
2. Peña Ramírez (1971) ha demostrado también con 117 muestras que el coeficiente de correlación entre los dos métodos de expresión de unidades era muy alto.

10503

**FIG. 18**

**TRANSITO INTESTINAL SIN LACTOSA**

**PATRON MUCOSA NORMAL**

**VELOCIDAD NORMAL PASO CONTRASTE**

**FIG. 19**

**TRANSITO INTESTINAL CON LACTOSA**  
**(MISMO PACIENTE CASO ANTERIOR)**

**GRAN EDEMA PLIEGUES MUCOSA**

**FRAGMENTACION**

**GRAN VELOCIDAD TRANSITO**

- 106 -



3. A partir de estos resultados parece claro que una forma satisfactoria de expresar las unidades de actividad de disacaridas es hacerlo por gramo de tejido fresco. En la práctica médica es de una gran conveniencia poderlo hacer así, ya que este método elimina la determinación de proteína que muchas veces, cuando las muestras son muy pequeñas y el homogeneizado resultante escaso, sería imposible de realizar.

#### 10. CALCULO DE RESULTADOS Y METODOS ESTADISTICOS APLICADOS

Los datos se procesaron en un ordenador IBM modelo 370-138, utilizando lenguaje Fortran-IV.

Mediante unas subrutinas standard se calcularon las medias, desviaciones standard, errores standard y coeficientes de correlación. Posteriormente se realizó la comparación de medias en los grupos de alcohólicos agudos y crónicos con los sujetos normales y entre ellos mismos, mediante la prueba estadística de la T de Student.



11. REACTIVOS EMPLEADOS

BDH CHEMICAL, LTD.

- Lactose (AnalaR) CHO = 360.32
- Sucrose (AnalaR) CHO = 342.30
- Sodium hydroxide (AnalaR) NaOH = 40
- Potassium dihydrogen orthophosphate (AnalaR) KHPO = 136.09
- 2-Amino-2 (hydroxymethyl)-propane-1: 3 diol = tris (hydroxime-thyl methylamine) NHC(CHOH) = 121.14
- Triton X-100

SIGMA CHEMICAL COMPANY

- Maltose hydrate, grade II
- Peroxidase horseradish, type II
- O-Dianisidine, purified (3, 3'-dimethoxybenzidine)

BOEHRINGER MANHEIM GMBH

- Glucose oxidase 15424

12. SUJETOS OBJETO DEL ESTUDIO

1. Grupo de voluntarios sanos

Con objeto de averiguar la incidencia real de hipolactasia en la

población adulta española sana, primer objeto de esta Tesis y, - base fundamental para el estudio de los efectos del alcohol en - los enzimas hidrolíticos de los diferentes disacáridos a nivel - de la mucosa intestinal, realizamos un estudio en voluntarios sa nos, es decir, individuos que no referían ninguna enfermedad y - que se prestaron voluntarios entre un grupo de médicos y estu-- diantes de medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

Conseguimos así practicar biopsia intestinal a 47 voluntarios, Por supuesto, a todos los individuos se les realizó antes de la biopsia un estudio de la coagulación, incluyendo plaquetas, pro- trombina, fibrinógeno, etc. Se recomendó a todos, además, que - no ingiriesen alcohol desde 24 horas antes de la prueba.

La mucosa intestinal nada más extraída fue examinada al microscopio de disección e inmediatamente congelada a  $-20^{\circ}\text{C}.$  para ulte- rior determinación enzimática.

En otros 5 voluntarios en los que queríamos estudiar por microscopía óptica y ultramicroscopía, los efectos del alcohol etílico so- bre la mucosa intestinal, las piezas extraídas una vez examinadas al microscopio de disección, fueron divididas en dos partes e in- cluidas respectivamente en formol y glutaldehído, remitiéndose en tonces para estos estudios.

## 2. Grupo de alcohólicos agudos

De los 47 primeros voluntarios del grupo anterior, seleccionamos a 12 de ellos que tenían valores de lactasa, sucrasa y maltasa - intestinales, dentro de límites normales, siendo el aspecto de su mucosa yeyunal normal al microscopio de disección.

A estos 12 individuos y a los otros 5 en los que se había practicado un estudio morfológico que incluía microscopía óptica y ultra microscopía, se les sometió a un régimen alcohólico consistente - en la ingestión de una dosis de alcohol etílico de 800 mgs. por - kg. de peso, en forma de un whisky de 43.3°G.L. El whisky fue bebido en un tiempo aproximado de 30-45 minutos, tomándose nuevas - biopsias intestinales, en el mismo sitio de la previa, a las 2 y 24 horas. En estas muestras se determinaron igualmente lactasa, sucrasa y maltasa, así como estudio morfológico completo en los 5 voluntarios correspondientes.

### 3. Grupo de alcohólicos crónicos

Se incluyen aquí 70 pacientes a los que etiquetamos como alcohólicos crónicos de acuerdo con el criterio más común, es decir, - considerar como tales a las personas que durante, al menos 6 años. ingirieron 200 ó más grs. de etanol al día (Mezey y col. 1970). A todos ellos se les practicó biopsia intestinal, determinación de disacaridasas (lactasa, sucrasa y maltasa) y microscopía de di sección, en la forma usual que describimos en Métodos.

Los pacientes, todos ellos ingresados en el Hospital y a los que

se había vigilado y advertido que no ingiriesen alcohol desde al menos 15 días antes de la biopsia, fueron distribuidos en tres grupos:

1. Alcohólicos crónicos sin enfermedad hepática o pancreática asociada.
2. Alcohólicos crónicos con hepatopatía crónica.
3. Alcohólicos crónicos con pancreatitis crónica.

La existencia de enfermedad hepática fue fácilmente confirmada - por medio de tests bioquímicos (retención de bromosulfaleína, - transaminasas, albúmina, gammaglobulina, estudio de la coagulación, etc.) y biopsia hepática. La existencia de pancreatitis crónica fue determinada fundamentalmente mediante criterios clínicos (antecedente de alcoholismo, crisis dolorosas abdominales recidivantes, presencia de calcificaciones, etc.), además de pruebas funcionales más específicas (curva de glucemia y test de la secretina), descartándose los que además presentaron cálculos biliares.

De los 70 pacientes alcohólicos crónicos, 42 se incluyen en el - primer grupo, 22 en el segundo y 6 en el tercero.



- 112 -

- 5 -

RESULTADOS

## CAPITULO 5

### 5. 1. RESULTADOS EN VOLUNTARIOS SANOS

La Tabla VIII muestra el sexo, la edad, el tiempo que estuvieron intubados, la necesidad o no de inyectarles metoclopramida y el hábito de ingesta de leche, en cada uno de los 47 voluntarios.

Vemos así:

1. Que 37 sujetos eran varones y 10 hembras.
2. Que la edad media de todos ellos era de 21.8 años.
3. Que el tiempo medio de intubación fue de 82 minutos. En 16 - de ellos, que estuvieron intubados menos de una hora, no hubo necesidad de emplear primperan, el cual se reservó para cuando la cápsula estaba todavía en el estómago una hora después de haber sido tragada y, además, no había evidencia en el control radiológico de actividad gástrica.
4. La media de ingesta de leche en los 47 sujetos, fue de 0.6 litros/día, aunque este dato sea sólo aproximativo.

La Tabla IX muestra las imágenes que al microscopio de disección presentaban estos voluntarios. En esta Tabla y en la Figura 20 comprobamos:

TABLA VIII

47 VOLUNTARIOS INCLUYENDO SEXO, EDAD, TIEMPO DE INTUBACION, NECESIDAD O NO DE METOCLOPRAMIDA Y CANTIDAD DE INGESTA DE LECHE.

NUMERO	SEXO	EDAD	T. INTUBACION	PRIMPERAN	INGESTA DE LECHE
1	V	21	45'	NO	1/2 L
2	V	19	60'	NO	1/4 L
3	V	23	30'	NO	1 L
4	H	21	30'	NO	1/2 L
5	V	22	75'	SI	NO
6	V	22	45'	NO	1/2 L
7	V	21	90'	SI	1/2 L
8	V	18	60'	NO	1 L
9	V	26	120'	SI	1/4 L
10	H	19	30'	NO	1/2 L
11	V	19	45'	NO	1/2 L
12	V	23	90'	SI	1 L
13	V	22	90'	SI	1/2 L
14	V	18	90'	SI	1/2 L
15	H	19	120'	SI	1 L
16	V	18	90'	SI	1 L
17	V	23	75'	SI	1/2 L
18	V	22	90'	SI	1 L
19	V	22	120'	SI	NO
20	V	21	90'	SI	NO
21	V	23	105'	SI	1/2 L
22	V	26	120'	SI	1 L
23	H	23	90'	SI	1/2 L
24	H	22	60'	NO	NO
25	V	24	60'	NO	1/2 L
26	V	22	90'	SI	1/2 L
27	V	19	60'	NO	1 L
28	V	21	90'	SI	2 L
29	V	21	120'	SI	1/2 L
30	V	24	120'	SI	1 L
31	H	22	90'	SI	1/2 L
32	H	23	60'	NO	NO
33	H	21	60'	NO	1/2 L
34	V	22	90'	SI	NO
35	V	21	105'	SI	1 L
36	V	21	60'	NO	1 1/2 L
37	V	23	90'	SI	1/2 L
38	V	23	60'	NO	NO
39	V	22	120'	SI	1 L
40	V	25	60'	NO	1/2 L
41	H	23	90'	SI	1 L
42	V	23	60'	NO	1/2 L
43	V	24	120'	SI	1/2 L
44	V	25	90'	SI	1/2 L
45	V	22	90'	SI	NO
46	H	22	90'	SI	1 1/2 L
47	V	20	120'	SI	1/2 L
MEDIA		21.8	82'		0.6 L

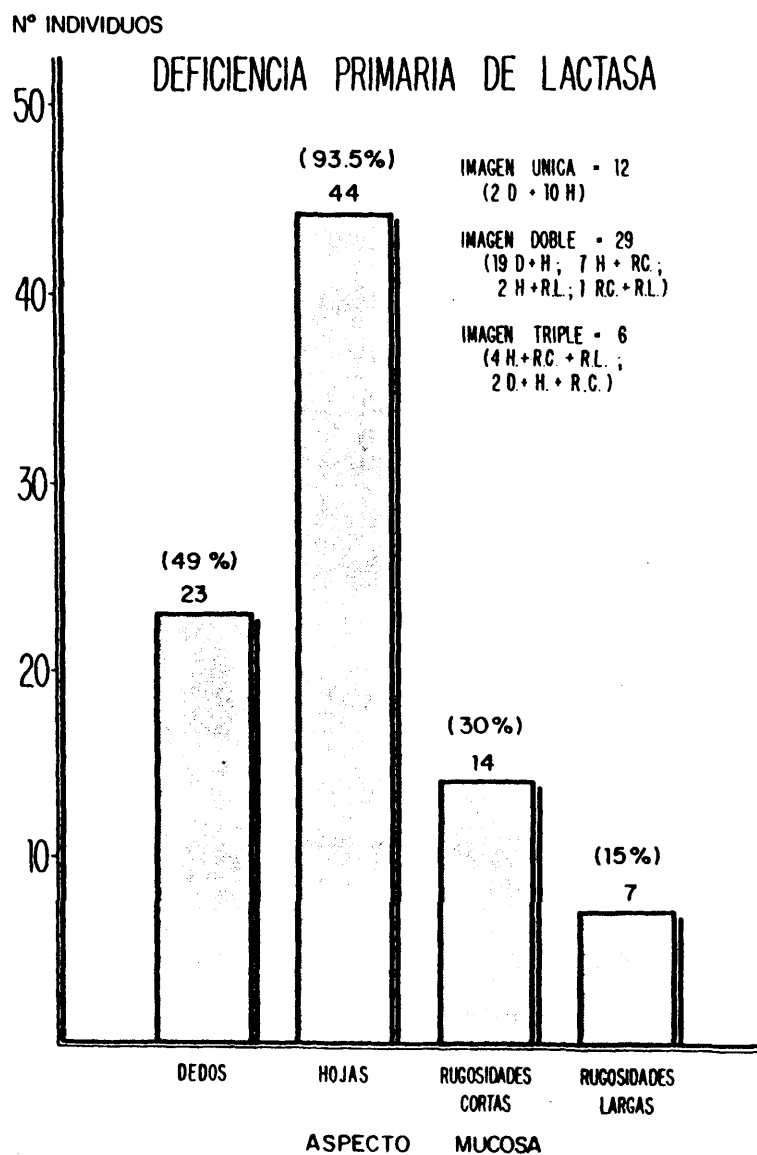
TABLA IX

ASPECTO DE LA MUCOSA AL MICROSCOPIO DE DISECCION.

NUMERO	NOMBRE	MICROSCOPIO DISECCION
1	J.C.S.	DEDOS Y HOJAS
2	J.D.M.	DEDOS Y HOJAS
3	C.F.V.	HOJAS
4	A.G.A.	DEDOS Y HOJAS
5	E.G.A.	HOJAS Y RUG. CORTAS
6	F.G.C.	HOJAS Y RUG. CORTAS Y LARGAS
7	J.G.M.	HOJAS
8	M.G.S.	DEDOS, HOJAS Y RUG. CORTAS
9	A.G.S.	RUG. CORTAS Y LARGAS
10	I.G.S.	HOJAS
11	A.G.H.	HOJAS Y DEDOS
12	M.G.G.	DEDOS, HOJAS Y RUG. CORTAS
13	A.G.R.	HOJAS Y DEDOS
14	A.G.A.	RUG. CORTAS Y LARGAS, HOJAS
15	A.G.A.	HOJAS
16	C.I.S.	HOJAS
17	E.J.L.	HOJAS Y DEDOS
18	M.L.F.	DEDOS
19	F.L.A.	HOJAS Y RUG. LARGAS
20	E.L.F.	HOJAS
21	J.L.M.	HOJAS Y DEDOS
22	J.L.V.	HOJAS
23	C.M.Z.	HOJAS Y RUG. CORTAS
24	P.M.G.	HOJAS Y DEDOS
25	J.P.B.	HOJAS Y RUG. CORTAS
26	J.R.A.	HOJAS Y DEDOS
27	E.R.V.	HOJAS Y RUG. CORTAS
28	M.R.S.	HOJAS Y RUG. CORTAS Y LARGAS
29	L.S.N.	HOJAS
30	J.S.C.	HOJAS Y DEDOS
31	E.V.Z.	HOJAS Y RUG. LARGAS
32	A.S.B.	HOJAS
33	P.V.G.	DEDOS Y HOJAS
34	J.S.P.	DEDOS Y HOJAS
35	C.V.R.	HOJAS Y RUG. CORTAS
36	F.G.R.	HOJAS Y RUG. CORTAS
37	I.A.S.	HOJAS Y RUG. CORTAS
38	A.P.V.	HOJAS Y DEDOS
39	F.M.H.	HOJAS Y DEDOS
40	J.L.S.	HOJAS Y DEDOS
41	C.R.R.	HOJAS Y DEDOS
42	J.B.R.	HOJAS
43	J.A.B.	HOJAS Y RUG. CORTAS Y LARGAS
44	J.G.A.	HOJAS Y DEDOS
45	A.L.S.	DEDOS
46	M.C.C.	HOJAS Y DEDOS
47	R.L.S.	HOJAS Y DEDOS



FIG. 20



1. Que todas las mucosas ofrecían una imagen de vellosidades en forma de dedos y/o hojas.
2. Que en adición algunas de ellas presentaron imágenes dobles, e incluso triples, en las que aparecían también rugosidades - cortas y/o largas.

La Tabla X muestra los valores de las tres disacaridasas estudiadas en los 47 voluntarios. En esta Tabla y en la Figura 21 de - forma gráfica, observamos que:

1. La actividad de lactasa varió entre 0.0 y 7.6 Unidades, con una media de 2.4. U, una desviación standard de 1.910 y un - error standard de 0.279.
2. La actividad de sucrasa varió entre 1.1 y 13.6 Unidades, con una media de 5.5. U, una desviación standard de 2.688 y un - error standard de 0.392.
3. La actividad de maltasa varió entre 3.8 y 35.2 Unidades, con una media de 17.6. U, una desviación standard de 7.128 y un error standard de 1.040.

La Tabla XI muestra los individuos que en la anterior tenían 2 ó menos unidades de lactasa. Se realizó en los mismos una segunda determinación enzimática cuando hubo suficiente material para

**TABLA X**

**VALORES DE DISACARIDASAS EN 47 SUJETOS VOLUNTARIOS SANOS**

NUMERO	NOMBRE	SEXO	EDAD	LACTASA	SUCRASA	MALTASA
1	J.C.S.	V	21	2.6	3.9	14.1
2	J.D.M.	V	19	*1.8	4.7	19.7
3	C.F.V.	V	23	2.5	3.3	9.4
4	A.G.A.	H	21	7.6	11.6	22.4
5	E.G.A.	V	22	3.4	7.5	19.4
6	F.G.C.	V	22	3.3	8.6	30.5
7	J.G.M.	V	21	*1.0	13.6	33.3
8	M.G.S.	V	18	3.1	11.6	20.2
9	A.G.S.	V	26	2.3	5.0	15.8
10	I.G.S.	H	19	2.7	7.5	33.3
11	A.G.H.	V	19	*0.0	3.3	25.8
12	M.G.G.	V	23	4.6	4.7	29.1
13	A.G.R.	V	22	4.6	7.5	29.1
14	A.G.A.	V	18	4.3	5.8	15.5
15	A.G.A.	H	19	5.2	6.1	12.7
16	C.I.S.	V	18	2.6	5.8	19.0
17	E.J.L.	V	23	4.2	5.3	21.1
18	M.L.F.	V	22	*1.4	3.9	13.3
19	F.L.A.	V	22	2.7	2.6	12.2
20	E.L.F.	V	21	6.2	9.7	23.6
21	J.L.M.	V	23	*0.5	5.0	15.2
22	J.L.V.	V	26	2.5	4.1	14.1
23	C.M.Z.	H	23	*0.3	5.2	15.8
24	P.M.G.	H	22	*0.0	9.4	17.8
25	J.P.B.	V	24	3.0	4.7	17.7
26	J.R.A.	V	22	6.6	9.1	24.7
27	E.R.V.	V	19	2.9	9.1	35.2
28	M.R.S.	V	21	3.6	5.8	13.3
29	L.S.N.	V	21	*0.5	4.7	17.2
30	J.S.C.	V	24	*1.4	2.7	8.0
31	E.V.Z.	H	22	*0.4	2.2	18.2
32	A.S.B.	H	23	*0.4	3.1	14.4
33	P.V.G.	H	21	3.3	4.1	12.7
34	J.S.P.	V	22	*0.8	5.5	15.2
35	C.V.R.	V	21	*1.6	2.5	17.2
36	F.G.R.	V	21	4.1	7.4	22.4
37	I.A.S.	V	23	*0.7	1.1	3.8
38	A.P.V.	V	23	*0.5	4.4	12.7
39	F.M.H.	V	22	2.3	3.8	11.8
40	J.L.S.	V	25	*0.5	6.6	15.0
41	C.R.R.	H	23	2.1	4.1	9.1
42	J.B.R.	V	23	*0.4	2.7	13.1
43	J.A.B.	V	24	*1.6	4.2	9.4
44	J.G.A.	V	25	*1.6	3.3	13.5
45	A.L.S.	V	22	*0.4	4.2	9.7
46	M.C.C.	H	22	6.5	5.3	20.8
47	R.L.S.	V	20	*0.4	4.4	11.3
<b>MEDIA</b>			21.787	2.447	5.547	17.634
<b>DESVIACION STANDARD</b>			1.910	1.926	2.688	7.128
<b>ERROR STANDARD</b>			0.279	0.281	0.392	1.040

FIG. 21

DEFICIENCIA PRIMARIA LACTASA

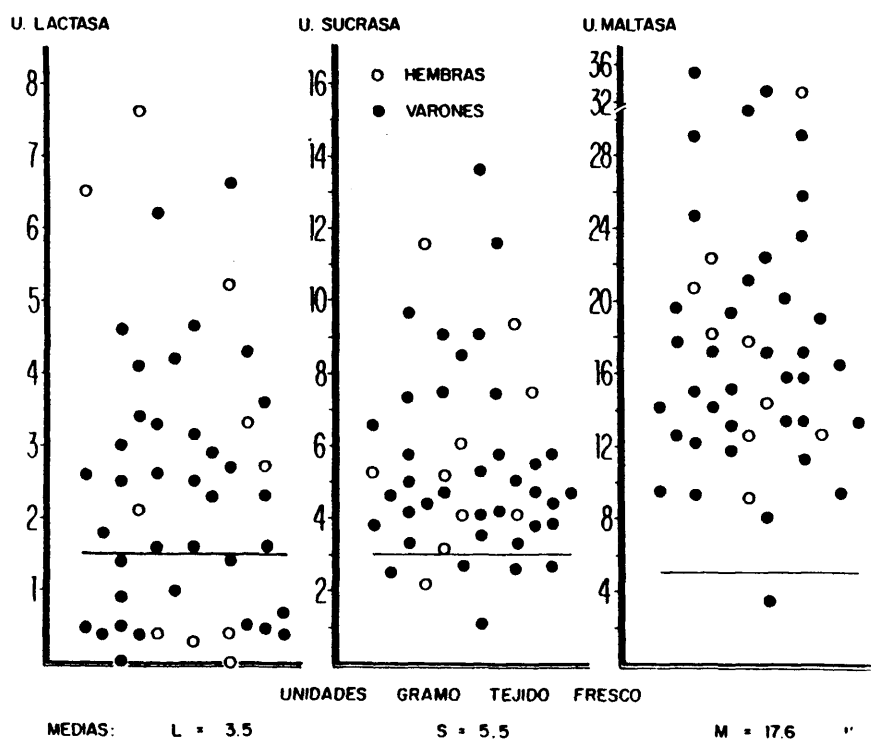


TABLA XI

FIGURAN LOS INDIVIDUOS QUE EN LA TABLA X PRESENTARON MENOS DE 2 U DE LACTASA, UNA SEGUNDA DETERMINACION DE LACTASA Y TEST DE TOLERANCIA A LA LACTOSA (LTT) (MAXIMO ASCENSO DE GLUCOSA, TIEMPO EN QUE SE PRODUJO Y SINTOMAS, SI HUBO)

NUMERO	LACTASA PRIMERA	LACTASA SEGUNDA	MAXIMO ASCENSO GLUCOSA (mgr.%)	MINUTOS MAXIMO ASCENSO	SINTOMAS
*2	1.8	1.6	25	90	NO
7	1.0	0.5	8	120	NO
11	0.0	0.0	4	120	DI + DO
18	1.4	1.4	16	90	DI
21	0.5	-	11	90	DI
23	0.3	0.3	11	120	DI
24	0.0	0.0	6	120	DI +DIS
29	0.5	0.5	16	90	DI
30	1.4	1.4	11	90	DI
31	0.4	-	8	120	DI + DO
32	0.4	0.4	12	120	DI
34	0.8	0.8	13	60	DI+DO+DIS
*35	1.6	-	26	30	NO
37	0.7	0.7	16	30	NO
38	0.5	0.6	8	60	DO+DIS
40	0.5	0.5	13	90	NO
42	0.4	0.4	9	60	DO + DI
*43	1.6	-	33	60	NO
*44	1.6	1.6	25	30	NO
45	0.4	0.5	12	90	DI
47	0.4	-	13	90	DI +DIS

\* Descartada Hipolactasia

DI = DIARREA; DO = DOLOR ABDOMINAL; DIS = DISTENSION ABDOMINAL

ello, así como un Test de Tolerancia a la Lactosa, reseñándose el tiempo en que se produjo el máximo ascenso de glucosa sanguínea, la cifra del mismo y los síntomas producidos por la ingesta del azúcar, cuando los hubo. Vemos así que:

1. Cuatro de ellos (señalados con asterisco) no tenían una hipolactasia real, ya que aunque dos continuaron presentando una actividad de menos de 1.6 U, todos ellos presentaron un aumento de la glucosa sanguínea de 25 ó más mgs. después del LTT, a la vez que no exhibían síntomas atribuibles a la ingesta -- del azúcar.
2. Los diecisiete sujetos restantes, a los que consideramos portadores de una hipolactasia verdadera, tuvieron un aumento máximo de glucosa de menos de 16 mgs. (Figura 22).
3. Todos los individuos considerados hipolactásicos, menos tres, presentaron síntomas compatibles con intolerancia al azúcar.
4. Estos diecisiete voluntarios definitivamente hipolactásicos, presentaron valores de lactasa menores de 1.5 U.

La Tabla XII muestra a los treinta individuos considerados normales de acuerdo con los criterios hasta ahora expuestos. Vemos - en ella:

1. Que la media de edad de todos ellos fue de 21.5 años, con un

FIG. 22

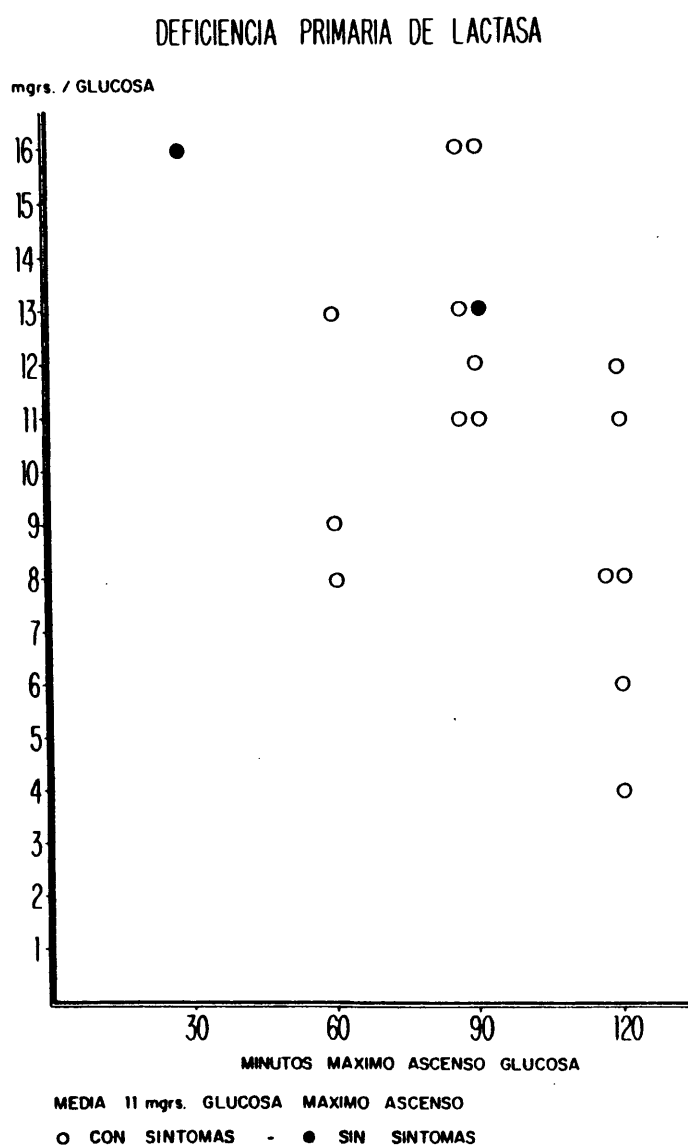


TABLA XII

VÁLORES DE DISACARIDASAS EN INDIVIDUOS NORMALES (30 CASOS)

NUMERO	NOMBRE	SEXO	EDAD	LACTASA	SUCRASA	MALTASA
1	J.C.S.	V	21	2.6	3.9	14.1
2	J.D.M.	V	19	1.8	4.7	19.7
3	C.F.V.	V	23	2.5	3.3	9.4
4	A.G.A.	H	21	7.6	11.6	22.4
5	E.G.A.	V	22	3.4	7.5	19.4
6	F.G.C.	V	22	3.3	8.6	30.5
8	M.G.S.	V	18	3.1	11.6	20.2
9	A.G.S.	V	26	2.3	5.0	15.8
10	I.G.S.	H	19	2.7	7.5	33.3
12	M.G.G.	V	23	4.6	4.7	29.1
13	A.G.R.	V	22	4.6	7.5	29.1
14	A.G.A.	V	18	4.3	5.8	15.5
15	A.G.A.	H	19	5.2	6.1	12.7
16	C.I.S.	V	18	2.6	5.8	19.0
17	E.J.L.	V	23	4.2	5.3	21.1
19	F.L.A.	V	22	2.7	2.6	12.2
20	E.L.F.	V	21	6.2	9.7	23.6
22	J.L.V.	V	26	2.5	4.1	14.1
25	J.P.B.	V	24	3.0	4.7	17.7
26	J.R.A.	V	22	6.6	9.1	24.7
27	E.R.V.	V	19	2.9	9.1	35.2
28	M.R.S.	V	21	3.6	5.8	13.3
33	P.V.G.	H	21	3.3	4.1	12.7
35	C.V.R.	V	21	1.6	2.5	17.2
36	F.G.R.	V	21	4.1	7.4	22.4
39	F.M.H.	V	22	2.3	3.8	11.8
41	C.R.R.	H	23	2.1	4.1	9.1
43	J.A.B.	V	24	1.6	4.2	9.4
44	J.G.A.	V	25	1.6	3.3	13.5
46	M.C.C.	H	22	6.5	5.3	20.8
<hr/>						
MEDIA			21.533	3.513	5.957	18.967
RANGO			(18-26)	(1.6-7.6)	(2.5-11.6)	(9.1-35.2)
DESVIACION STANDARD			2.113	1.596	2.491	7.162
ERROR STANDARD			0.386	0.291	0.455	1.308



rango entre 18 y 26, una desviación standard de 2.113 y un error standard de 0.386.

2. Que el valor de actividad de lactasa era de 3.5 U. de media, con un rango entre 1.6 y 7.6, una desviación standard de 1.596 y un error standard de 0.291.
3. Que la media de sucrasa fue de 5.9 U., con un rango entre 2.5 y 11.6, una desviación standard de 2.491 y un error standard de 0.455.
4. Que la media de maltasa fue de 28.9 U, con un rango entre 9.1 y 35.2, una desviación standard de 7.162 y un error standard de 1.308.

La Tabla XIII muestra los resultados obtenidos en los diecisiete individuos que hemos considerado portadores de una verdadera hipolactasia. Comprobamos así que:

1. La media de edad fue de 22.2 años, con un rango entre 19 y 25, una desviación standard de 1.437 y un error standard de 0.349.
2. La media de lactasa fue de 0.5 U., con un rango entre 0.0 y 1.4, una desviación standard de 0.397 y un error standard de 0.096.
3. La media de sucrasa fue de 4.8 U, con un rango entre 1.1 y -

TABLA XIII

VALORES DE DISACARIDASAS EN 17 SUJETOS HIPOLACTASICOS

<u>NUMERO</u>	<u>NOMBRE</u>	<u>SEXO</u>	<u>EDAD</u>	<u>LACTASA</u>	<u>SUCRASA</u>	<u>MALTASA</u>
7	J.G.M.	V	21	1.0	13.6	33.3
11	A.G.H.	V	19	0.0	3.3	25.8
18	M.L.F.	V	22	1.4	3.9	13.3
21	J.L.M.	V	23	0.5	5.0	15.2
23	C.M.Z.	H	23	0.3	5.2	15.8
24	P.M.G.	H	22	0.0	9.4	17.8
29	L.S.N.	V	21	0.5	4.7	17.2
30	J.S.C.	V	24	1.4	2.7	8.0
31	E.V.Z.	H	22	0.4	2.2	18.2
32	A.S.B.	H	23	0.4	3.1	14.4
34	J.S.P.	V	22	0.8	5.5	15.2
37	I.A.S.	V	23	0.7	1.1	3.8
38	A.P.V.	V	23	0.5	4.4	12.7
40	J.L.S.	V	25	0.5	6.6	15.0
42	J.B.R.	V	23	0.4	2.7	13.1
45	A.L.S.	V	22	0.4	4.2	9.7
47	R.L.S.	V	20	0.4	4.4	11.3
<hr/>						
MEDIA			22.235	0.565	4.824	15.282
RANGO			(19-25)	(0.0-1.4)	(1.1-13.6)	(3.8-33.3)
DESVIACION STANDARD			1.437	0.397	2.941	6.625
ESRROR STANDARD			0.349	0.096	0.713	1.607

- 126 -

13.6, una desviación standard de 2.941 y un error standard -  
de 0.713.

4. La media de maltasa fue de 15.2, con un rango entre 3.8 y --  
33.3, una desviación standard de 6.625 y un error standard -  
de 1.607.

.000.

## 5.2. RESULTADOS EN EL ALCOHOLISMO AGUDO

### GRUPO PRIMERO: ESTUDIO ENZIMATICO EN 12 VOLUNTARIOS

En la Tabla XIV figuran las cifras de lactasa, sucrasa y maltasa de doce individuos que se prestaron voluntarios entre los 30 que en la Tabla XII se consideraron normales. Comprobamos así que:

1. La cifra de lactasa de 3.4 U, es similar a la obtenida en el grupo completo de voluntarios sanos (3.5 U).
2. La cifra de sucrasa de 5.8 U. de media, es similar también a la obtenida en el mismo grupo completo de treinta voluntarios (5.9 U).
3. La cifra media de maltasa de 18.0 U, es similar igualmente a la del grupo completo control (18.9 U).

La Tabla XV muestra los resultados de las determinaciones de lactasa en estos individuos antes y a las 2 y 24 horas de la ingesta de 0.8 grs/kg./peso de alcohol etílico en forma de whisky. Se comprobó en ella que:

1. Dos horas después de la ingestión del alcohol la media de lactasa, que era previamente de 3.4 U, disminuyó a 1.7 U, siendo la diferencia con la determinación previa altamente significativa

TABLA XIV

DETERMINACION DE DISACARIDASAS, LACTASA, SUCRASA Y MALTASA, EN  
12 VOLUNTARIOS SANOS.

<u>NUMERO</u>	<u>NOMBRE</u>	<u>SEXO</u>	<u>EDAD</u>	<u>LACTASA</u>	<u>SUCRASA</u>	<u>MALTASA</u>
3	C.F.V.	V	23	2.5	3.3	9.4
6	F.G.C.	V	22	3.3	8.6	30.5
8	M.G.S.	V	18	3.1	11.6	20.2
12	M.G.G.	V	23	4.6	4.7	29.1
15	A.G.A.	H	19	5.2	6.1	12.7
16	C.I.S.	V	18	2.6	5.8	19.0
17	E.J.L.	V	23	4.2	5.3	21.1
19	F.L.A.	V	22	2.7	2.6	12.2
25	J.P.B.	V	24	3.0	4.7	17.7
28	M.R.S.	V	21	3.6	5.8	13.3
36	F.G.R.	V	21	4.1	7.4	22.4
41	C.R.R.	H	23	2.1	4.1	9.1
<hr/>						
MEDIA				3.417	5.833	18.058
DESVIACION STANDARD				0.813	2.439	4.830
ERROR STANDARD				0.233	0.704	1.394

TABLA XV

DETERMINACION DE LACTASA ANTES Y A LAS 2 Y 24 HORAS DESPUES DE LA INGESTA DE ALCOHOL ETILICO (0.8 GRS./KG./PESO) EN 12 VOLUNTARIOS SANOS.

<u>NUMERO</u>	<u>NOMBRE</u>	<u>LACTASA 0</u> <u>( antes )</u>	<u>LACTASA 1</u> <u>(2 h. después)</u>	<u>LACTASA 2</u> <u>(24 h. después)</u>
3	C.F.V.	2.5	1.8	2.1
6	F.G.C.	3.3	1.6	2.1
8	M.G.S.	3.1	2.6	0.4
12	M.G.G.	4.6	0.2	3.2
15	A.G.A.	5.2	2.3	3.8
16	C.I.S.	2.6	0.6	1.1
17	E.J.L.	4.2	2.3	4.2
19	F.L.A.	2.7	1.9	2.4
25	J.P.B.	3.0	1.9	1.2
28	M.R.S.	3.6	1.4	0.3
36	F.G.R.	4.1	2.3	3.5
41	C.R.R.	2.1	1.8	1.2
MEDIA		3.417	1.725	2.125
DESVIACION STANDARD		0.813	0.710	1.325
ERROR STANDARD		0.235	0.532	0.650

tiva ( $P < 0.001$ ).

2. A las 24 horas la actividad de lactasa se ha recuperado hasta una media de 2.1 U, pero la diferencia con los valores iniciales continúa siendo altamente significativa ( $P < 0.001$ ).

En la Figura 23 se representa de forma gráfica estos resultados.

En la Tabla XVI se muestran los resultados de las determinaciones de sucrasa antes y a las 2 y 24 horas de la ingesta del alcohol en las mismas dosis. Vemos así que:

1. Dos horas después de la ingesta del alcohol la media de sucrasa que previamente era de 5.8 U, desciende a 3.0 U, siendo la diferencia estadísticamente muy significativa ( $P < 0.001$ ).
2. A las 24 horas la media de sucrasa se ha elevado hasta 3.6 U, pero su diferencia con los valores iniciales continúa siendo estadísticamente significativa ( $P = 0.015$ ).

En la Figura 24 se representan gráficamente los hallazgos referidos a la sucrasa.

La Tabla XVII representa los valores de maltasa de los doce voluntarios antes y a las 2 y 24 horas de la ingesta del alcohol. Del estudio de la misma deducimos que:

FIG. 23

ALCOHOLISMO AGUDO

LACTASA

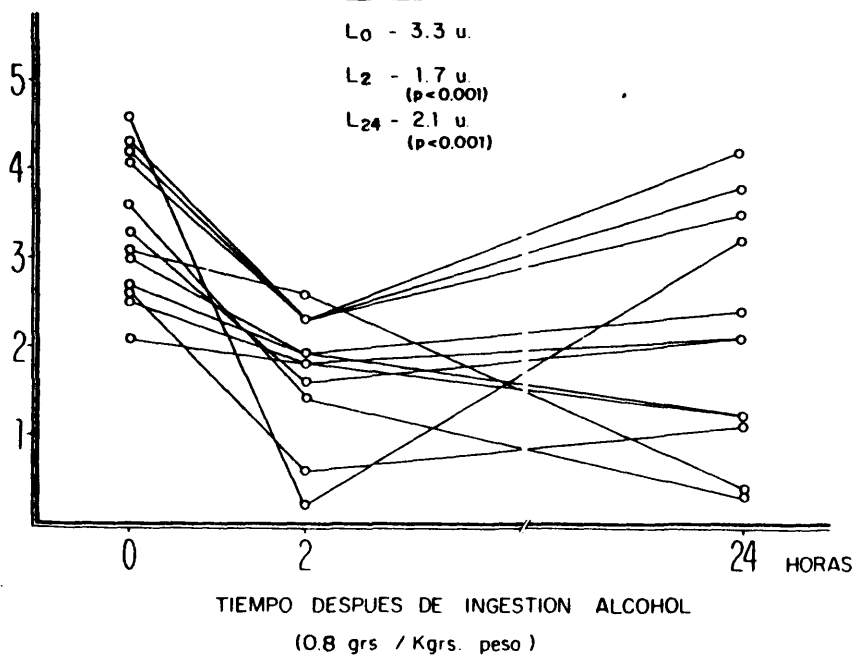
u. / grs. / tejido fresco

MEDIAS

L<sub>0</sub> - 3.3 u.

L<sub>2</sub> - 1.7 u.  
(p < 0.001)

L<sub>24</sub> - 2.1 u.  
(p < 0.001)



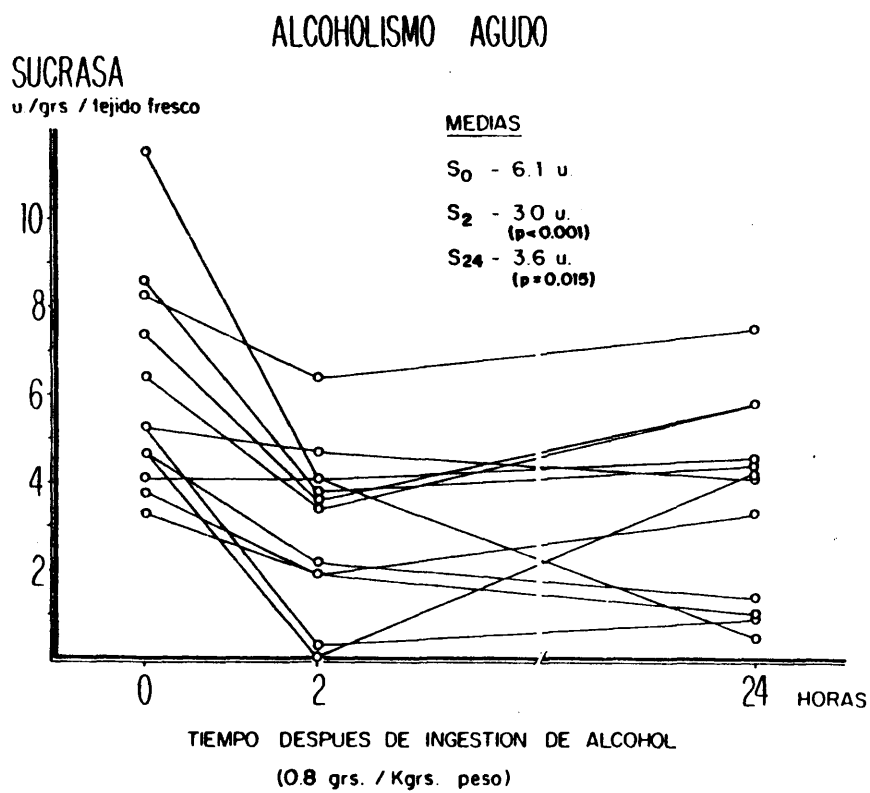


**TABLA XVI**

DETERMINACION DE SUCRASA ANTES Y A LAS 2 Y 24 HORAS DESPUES DE LA INGESTA DE ALCOHOL ETILICO (0.8 GRS./KG./PESO), EN 12 VOLUNTARIOS SANOS.

NUMERO	NOMBRE	SUCRASA 0 ( antes )	SUCRASA 1 ( 2 h. después )	SUCRASA 2 ( 24 h. después )
3	C.F.V.	3.3	1.9	3.3
6	F.G.C.	8.6	3.8	4.4
8	M.G.S.	11.6	4.1	0.5
12	M.G.G.	4.7	0.0	4.2
15	A.G.A.	6.1	3.4	5.8
16	C.I.S.	5.8	0.3	0.9
17	E.J.L.	5.3	4.7	4.1
19	F.L.A.	2.6	1.9	1.0
25	J.P.B.	4.7	2.2	1.4
28	M.R.S.	5.8	6.4	7.5
36	F.G.R.	7.4	3.6	5.8
41	C.R.R.	4.1	4.1	4.6
<b>MEDIA</b>		5.833	3.033	3.625
<b>DESVIACION STANDARD</b>		2.439	1.843	2.251
<b>ERROR STANDARD</b>		0.704	0.532	0.650

FIG. 24



1. La media de maltasa que antes de comenzar el experimento era de 18.0 U, a las dos horas de la ingestión del alcohol desciende a 9.7 U, lo que representa desde el punto de vista estadísco una diferencia altamente significativa con los valores iniciales ( $P=0.006$ ).
2. Veinticuatro horas después de la ingestión del alcohol la media de actividad de maltasa aumenta 12.8 U, pero la diferencia con los valores iniciales continúa siendo estadísticamente significativa ( $P=0.015$ ).

La Figura 25 representa gráficamente los hallazgos referentes a la maltasa.

#### GRUPO SEGUNDO: ESTUDIO MORFOLOGICO EN 5 VOLUNTARIOS

A los cinco voluntarios aquí incluidos a los que se sometió al mismo régimen alcohólico de los 12 del primer grupo (800 mgs. de etanol por kg. de peso, en forma de whisky 43.3°G.L.), se les observó la mucosa intestinal al microscopio de disección, al óptico y por ultramicroscopía, en los tres momentos del estudio, es decir, antes y a las dos y veinticuatro horas de la ingesta. Como resultado de estas observaciones destacamos:

1. Que las imágenes al microscopio de disección y al óptico, no presentaban alteraciones ni a las 2 ni a las 24 horas de la in

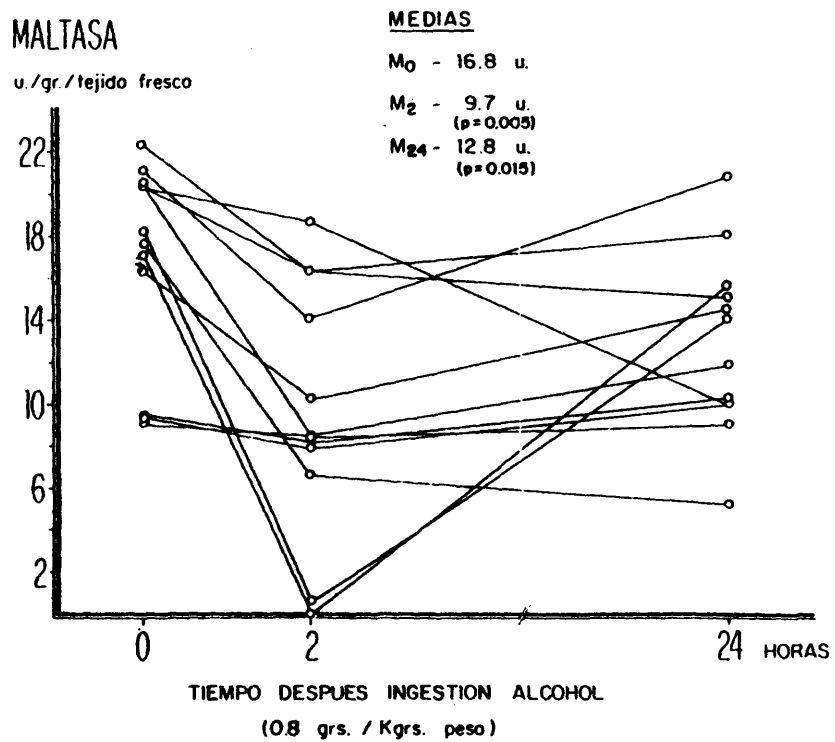
TABLA XVII

DETERMINACION DE MALTASA ANTES Y A LAS 2 Y 24 HORAS DESPUES DE LA INGESTA DE ALCOHOL ETILICO (0.8 GRS./KG./PESO), EN 12 VOLUNTARIOS SANOS.

NUMERO	NOMBRE	MALTASA 0 ( antes )	MALTASA 1 (2 h. después)	MALTASA 2 (24 h. después)
3	C.F.V.	9.4	8.0	10.0
6	F.G.C.	30.5	8.6	11.9
8	M.G.S.	20.2	18.8	10.0
12	M.G.G.	29.1	0.0	15.6
15	A.G.A.	12.7	16.4	18.0
16	C.I.S.	19.0	0.6	14.0
17	E.J.L.	21.1	14.1	20.8
19	F.L.A.	12.2	8.2	10.2
25	J.P.B.	17.7	6.6	5.2
28	M.R.S.	13.3	10.3	14.5
36	F.G.R.	22.4	16.3	15.1
41	C.R.R.	9.1	8.5	9.0
MEDIA		18.058	9.700	12.858
DESVIACION STANDARD		4.830	5.918	4.305
ERROR STANDARD		1.394	1.708	1.243

FIG. 25

ALCOHOLISMO AGUDO



gesta del alcohol, siendo superponibles a las obtenidas previamente al experimento (Figs. 26, 27, 28, 29, 30 y 31).

2. Que las imágenes obtenidas al microscopio electrónico, según se estudiaron a las 2 ó a las 24 horas, fueron las siguientes:

2.1. Dos horas después de la ingesta del etanol las microvellosidades eran normales, conservando su altura, grosor y forma (Fig. 32), las mitocondrias igualmente eran normales -- (Fig. 33), presentando el retículo endoplásmico liso numerosas dilataciones, que contenían en algunos casos cuerpos lipídicos tendiendo a estructurarse hacia la forma de quilomicrones (Fig. 34).

2.2. Veinticuatro horas después las microvellosidades continuaban siendo normales (Fig. 35), lo mismo que las mitocondrias (Fig. 36) y el retículo endoplásmico liso seguía mostrando las mismas dilataciones (Fig. 37), con iguales inclusiones de restos de lípidos (Fig. 38).

137.612

**FIG. 26**

**MICROSCOPIO DISECCION  
VELLOSIDADES NORMALES:  
"DEDOS Y HOJAS"**

**FIG. 27**

**MICROSCOPIA OPTICA  
VELLOSIDADES NORMALES:  
ALTURA NORMAL, CRIPTAS POCO PROFUNDAS.  
LAMINA PROPIA CON DENSIDAD CELULAR NOR-  
MAL (H.E. 10x)**

- 138 -





138611

FIG. 28

MICROSCOPIO DE DISECCION  
VELLOSIDADES NORMALES:  
"PATRON EN HOJAS"

FIG. 29

MICROSCOPIA OPTICA  
VELLOSIDADES NORMALES:  
ALTURA NORMAL. DENSIDAD CELULAR NOR-  
MAL EN LAMINA PROPIA (H.E. 10x)

- 139 -



139 62

**FIG. 30**

**MICROSCOPIO DE DISECCION**  
**VELLOSIDADES NORMALES:**  
**"PATRON EN HOJAS Y RUGOSIDADES**  
**CORTAS Y LARGAS"**

**FIG. 31**

**MICROSCOPIA OPTICA**  
**VELLOSIDADES NORMALES:**  
**ALTURA NORMAL. CRIPTAS POCO PROFUNDAS.**  
**DENSIDAD CELULAR NORMAL EN LAMINA PRO-**  
**PIA (H.E. 10x)**

- 140 -



14067

FIG. 32

MICROSCOPIA ELECTRONICA

2 HORAS DESPUES DE LA INGESTA DE ALCOHOL

MICROVELLOSIDADES NORMALES

MV: MICROVELLOSIDADES



141 611

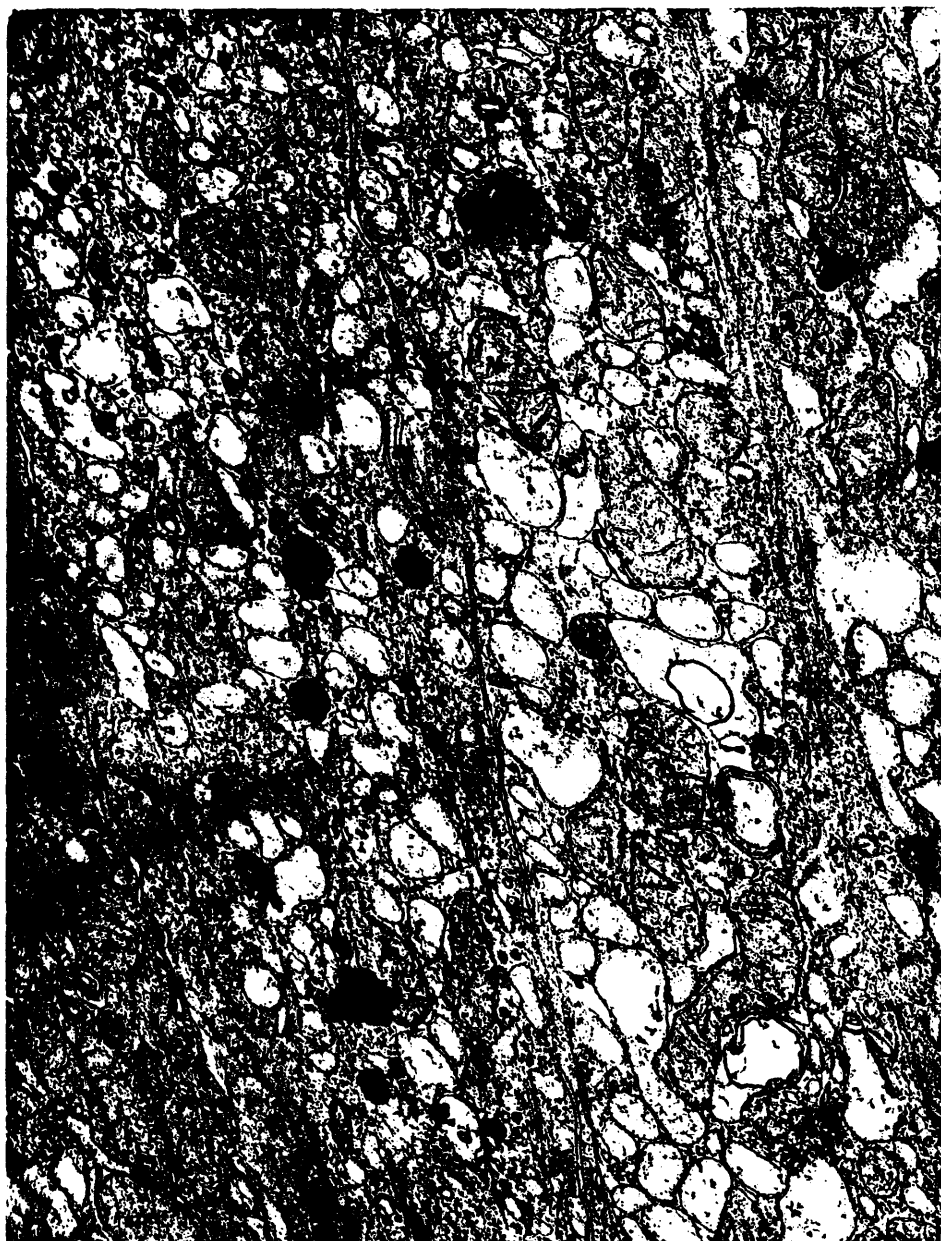
FIG. 33

MICROSCOPIA ELECTRONICA

2 HORAS DESPUES DE INGESTA DE ALCOHOL

MITOCONDRIAS NORMALES

MT: MITOCONDRIAS





14263

FIG. 34

MICROSCOPIA ELECTRONICA

2 HORAS DESPUES DE LA INGESTA DE ALCOHOL

DILATAIONES DEL RETICULO ENDOPLASMICO

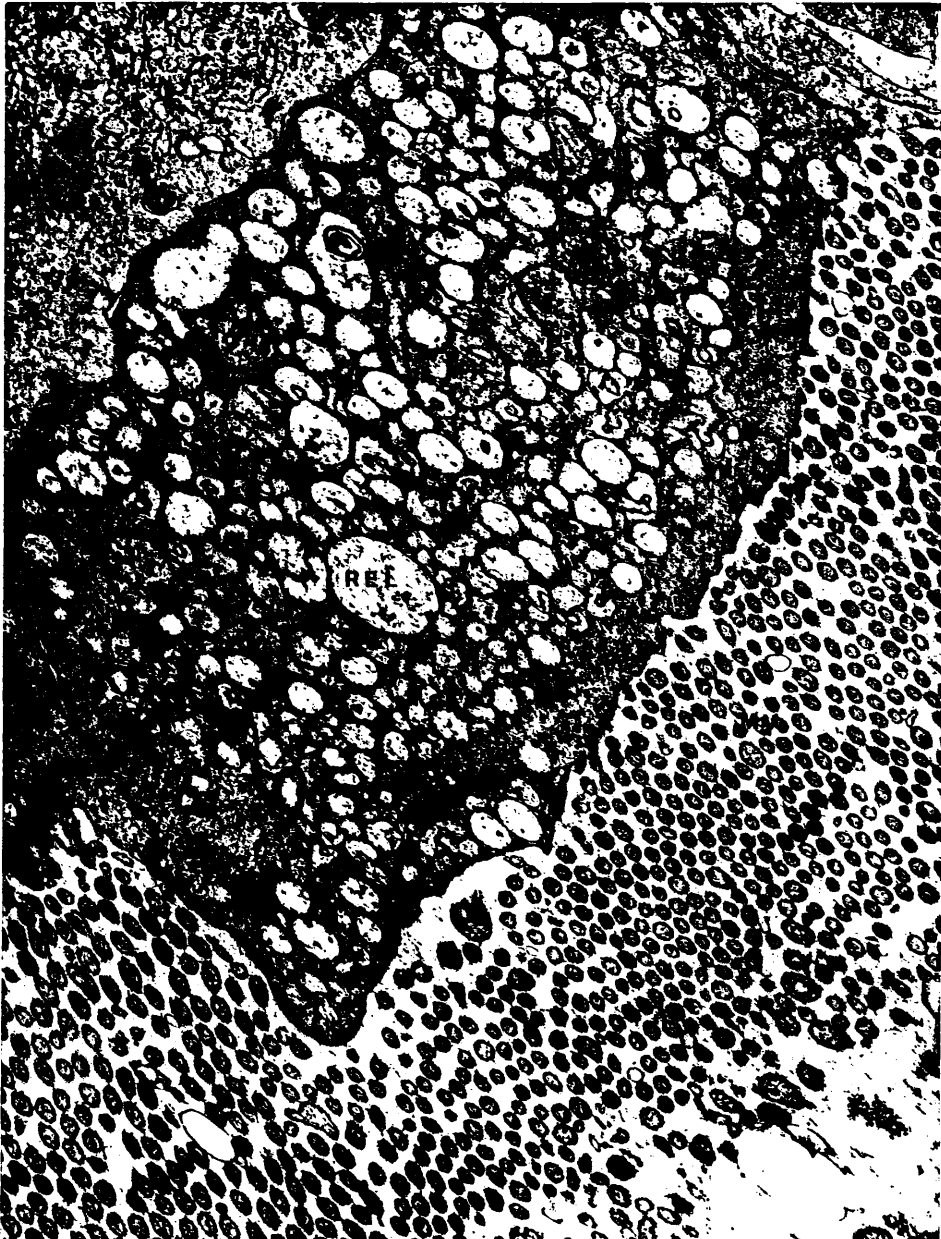
LISO CON CUERPOS LIPIDICOS EN EL INTERIOR

MV: MICROVELLOSIDADES

MT: MITOCONDRIAS

REL: RETICULOENDOPLASMICO  
LISO

CL: CUERPOS LIPIDICOS



1486s

FIG. 35

MICROSCOPIA ELECTRONICA

24 HORAS DESPUES DE LA INGESTA DE ALCOHOL

MICROVELLOSIDADES NORMALES

MV: MICROVELLOSIDADES

- 144 -



1446,

FIG. 36

MICROSCOPIA ELECTRONICA

24 HORAS DESPUES DE LA INGESTA DE ALCOHOL

MITOCONDRIAS NORMALES

MT: MITOCONDRIAS

- 145 -



14562

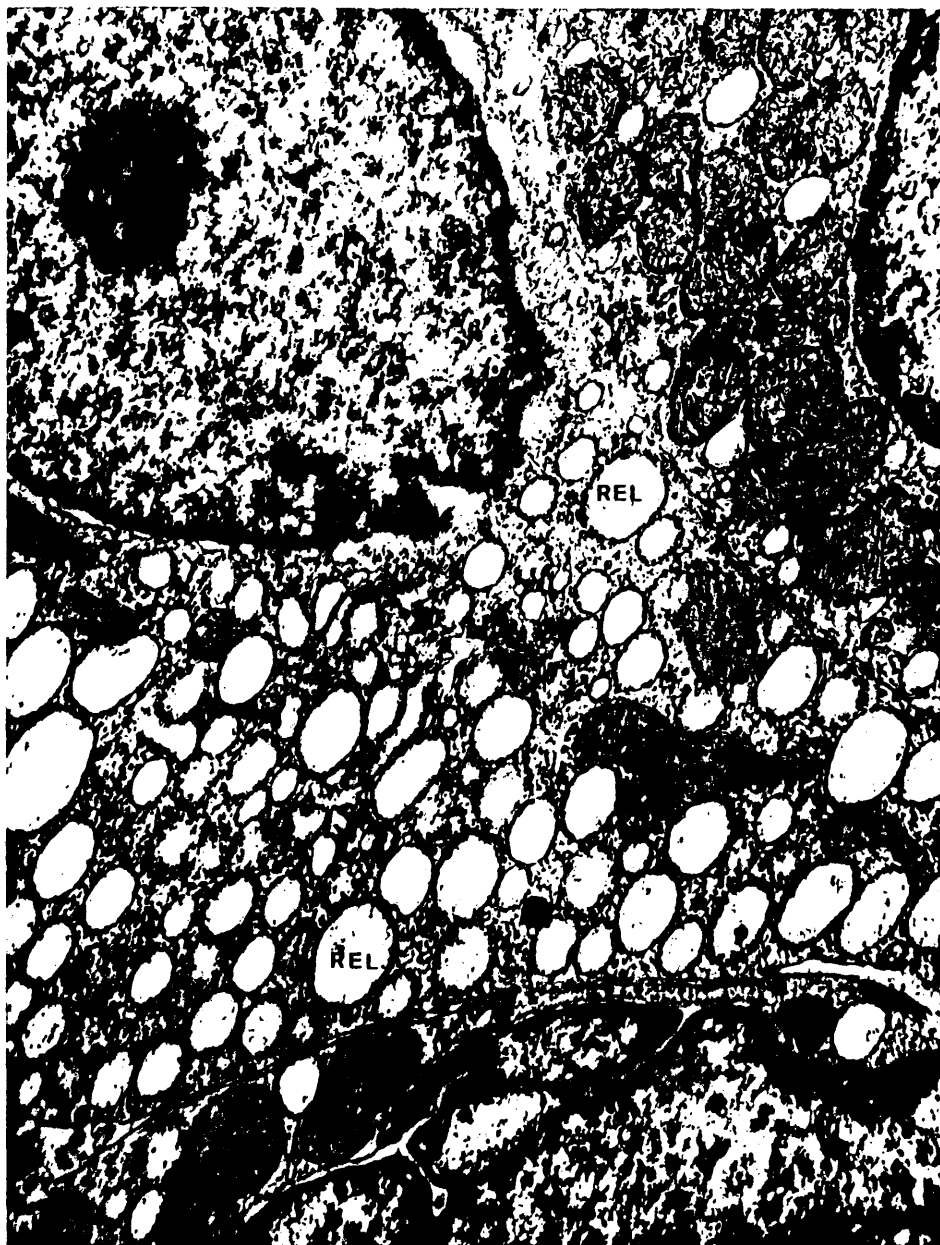
FIG. 37

MICROSCOPIA ELECTRONICA

24 HORAS DESPUES DE LA INGESTA DE ALCOHOL

DILATACIONES DEL RETICULOENDOPLASMICO LISO

REL: RETICULOENDOPLASMICO LISO





116612

**FIG. 38**

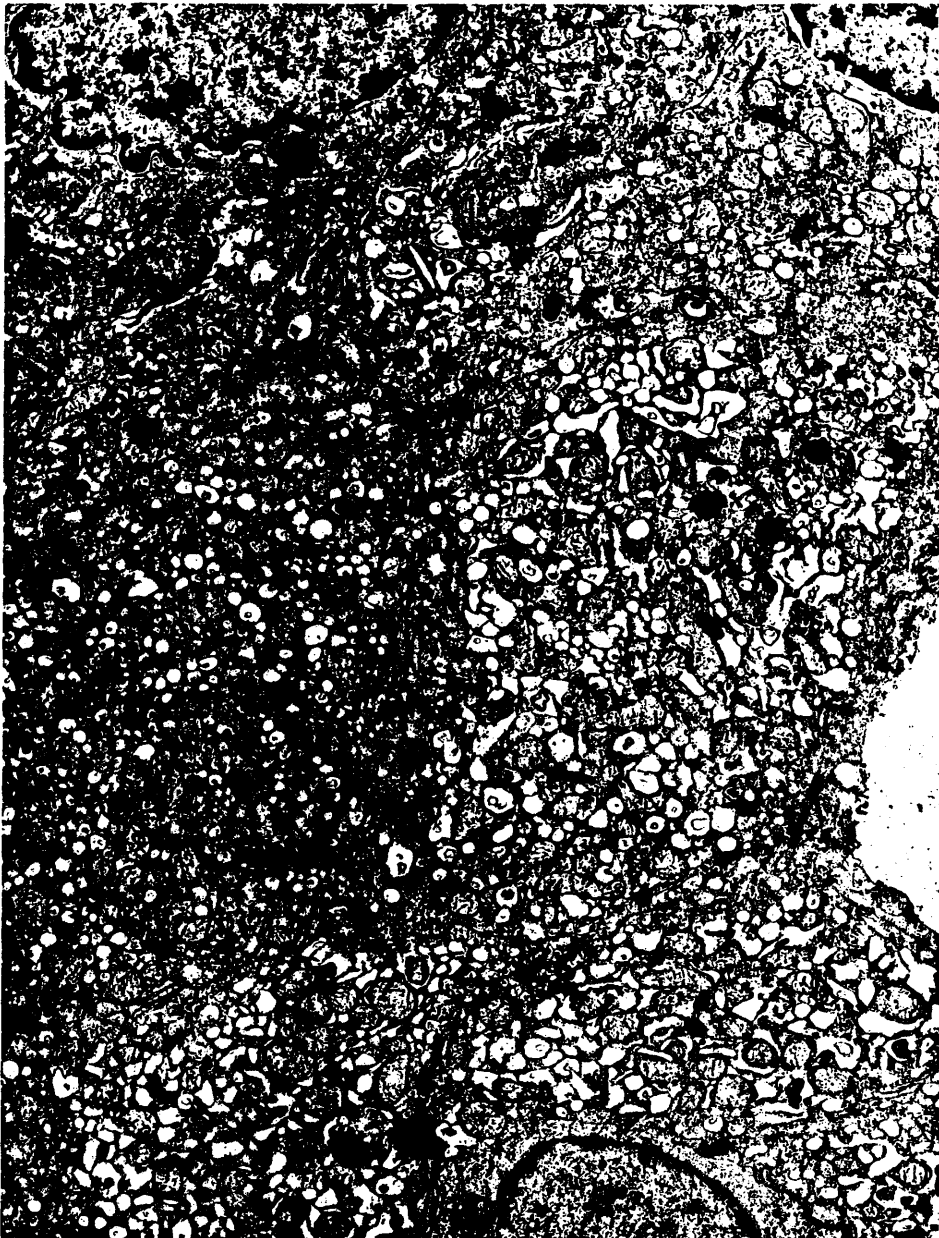
---

**MICROSCOPIA ELECTRONICA**

**24 HORAS DESPUES DE LA INGESTA DE ALCOHOL**

**CUERPOS LIPIDICOS EN EL INTERIOR DEL R.E.L.**

**CL: CUERPOS LIPIDICOS**



- 148 -

- 5.3 -

RESULTADOS EN EL ALCOHOLISMO CRONICO

### 5.3. RESULTADOS EN EL ALCOHOLISMO CRONICO

Se incluyen aquí 70 pacientes alcohólicos crónicos, considerando como tales a las personas que durante al menos 6 años continuados ingirieron 200 ó más grs. de etanol al día (Mezey y col., 1970). Los pacientes fueron distribuidos en tres grupos diferentes: 1. ALCOHOLICOS CRONICOS SIN ENFERMEDAD HEPATICA O PANCREATICA CONCOMITANTE. 2. ALCOHOLICOS CRONICOS CON HEPATOPATIA CRONICA. 3. - ALCOHOLICOS CRONICOS CON PANCREATITIS CRONICA. En todos ellos se estudió la mucosa intestinal al microscopio de disección y se determinaron lactasa, sucrasa y maltasa.

#### 1. ALCOHOLICOS CRONICOS SIN ENFERMEDAD HEPATICA O PANCREATICA ASOCIADAS.

Los pacientes incluidos en este grupo figuran representados en la Tabla XVIII, en la que recogemos sus cifras de lactasa, sucrasa y maltasa, así como el aspecto de la mucosa intestinal al microscopio de disección. En la misma observamos:

1. Que el 66.6% de estos pacientes presentaban hipolactasia (28 casos de 42 en el grupo). Si comparamos esta incidencia con la que encontramos en la población sana española (36.17%) la diferencia es estadísticamente muy significativa ( $P < 0.001$ ) „
2. Solamente 6 de los pacientes tenían hiposucrasia (14.3%). Si

TABLA XVIII

ALCOHOLICOS CRONICOS SIN HEPATOPATIA NI PANCREOPATIA

NUMERO	NOMBRE	LACTASA	SUCRASA	MALTASA	MICROS.DISECCION
1	L.V.C.	6.6	9.7	17.5	NORMAL
2	L.G.M.	*0.3	*1.3	9.9	NORMAL
3	J.M.D.	3.7	7.2	24.1	NORMAL
5	J.M.J.	*0.1	5.0	13.3	NORMAL
6	D.A.F.	*0.4	7.5	18.3	NORMAL
7	M.T.C.	*0.0	3.0	11.3	NORMAL
8	P.J.J.	*0.3	4.2	15.0	NORMAL
9	J.M.C.	*0.0	3.3	11.6	-
10	J.P.M.	2.1	6.6	23.5	NORMAL
11	P.L.T.	*0.0	6.3	22.5	-
12	J.G.L.	2.1	5.8	22.2	NORMAL
13	J.B.C.	*0.3	4.7	7.5	NORMAL
14	C.D.A.	*0.5	3.3	19.4	-
15	A.V.C.	2.6	7.7	23.3	NORMAL
16	J.H.G.	2.7	7.5	22.2	-
17	J.A.F.	*0.5	8.6	38.8	NORMAL
18	V.M.S.	*1.3	5.5	18.6	NORMAL
19	J.S.M.	1.9	7.5	19.4	NORMAL
20	A.G.T.	*0.0	*0.0	* 0.8	CIRCUNVOLUCIONES
21	J.C.J.	*0.0	*1.6	8.3	NORMAL
22	D.J.C.	6.6	8.8	13.8	NORMAL
23	S.H.G.	*0.8	9.0	16.8	NORMAL
24	A.J.H.	*0.8	5.6	11.7	NORMAL
25	F.J.T.	3.2	6.4	14.3	-
26	J.H.J.	*0.4	*1.2	13.9	NORMAL
27	T.L.N.	*1.3	7.8	10.8	NORMAL
28	R.J.T.	*0.7	5.4	9.8	NORMAL
29	C.D.J.	*1.1	3.4	6.4	NORMAL
30	T.R.A.	3.8	6.9	16.7	NORMAL
31	F.R.M.	*0.7	3.7	6.9	NORMAL
32	J.R.F.	3.2	6.4	14.8	NORMAL
33	S.M.F.	*0.0	*0.2	* 0.4	CIRCUNVOLUCIONES
34	G.H.L.	*0.8	3.2	10.8	NORMAL
35	R.T.E.	2.6	4.7	8.9	-
36	B.H.T.	*1.3	5.2	9.7	NORMAL
37	F.S.R.	*0.7	*1.0	7.4	NORMAL
38	Z.I.F.	*1.2	5.8	12.9	NORMAL
39	G.T.U.	4.8	7.9	19.8	NORMAL
40	S.D.G.	*1.0	4.7	12.6	NORMAL
41	F.H.L.	4.3	5.9	16.5	NORMAL
42	J.F.M.	*1.4	7.5	12.8	NORMAL
MEDIA		1.598	5.312	14.455	
RANGO		(0.0-6.6)	(0.0-9.7)	(0.4-38.8)	
DESVIACION STANDARD		1.707	2.482	6.935	
ERROR STANDARD		0.263	0.383	1.070	

comparamos también estas cifras con las encontradas en la población española normal, la significación estadística es también muy alta ( $P < 0.001$ ).

3. Solamente dos casos de hipomaltasia figuran en el total del grupo de 42 pacientes (4.8%). En ambos casos la mucosa intestinal tenía al microscopio de disección un aspecto de circunvoluciones (Figuras 39 y 40) y ambos casos exhibían una importante deficiencia asociada de lactasa y sucrasa (casos nº 20 y nº 33).

Desgraciadamente en ambos casos fuimos incapaces de realizar otros estudios para descartar una enfermedad intrínseca de la mucosa intestinal.

4. La mucosa intestinal fue normal en el resto de los casos que fueron examinados al microscopio de disección (34 pacientes) (Figuras 41 y 42).

La Figura 43 muestra gráficamente las cifras de los tres enzimas en este primer grupo de alcohólicos crónicos.

## 2. ALCOHOLICOS CRONICOS CON HEPATOPATIA CRONICA

Los pacientes incluidos en este grupo, en total 22 sujetos, figuran recogidos en la Tabla XIX en la que recogemos también las cifras de lactasa, sucrasa y maltasa y el aspecto de la mucosa al

151/63

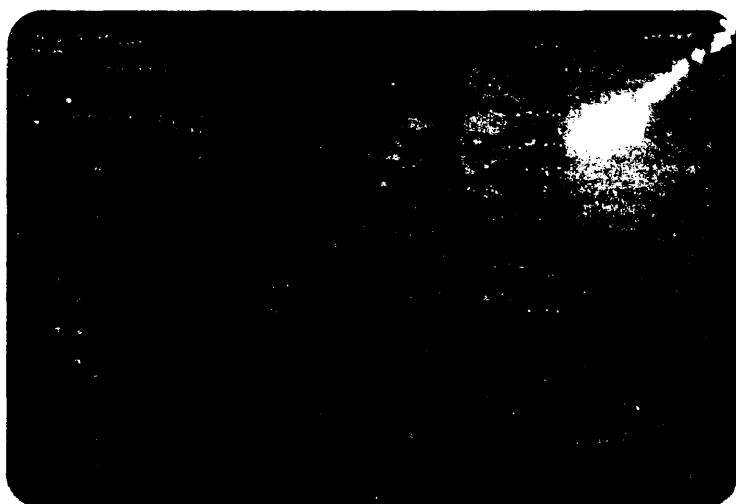
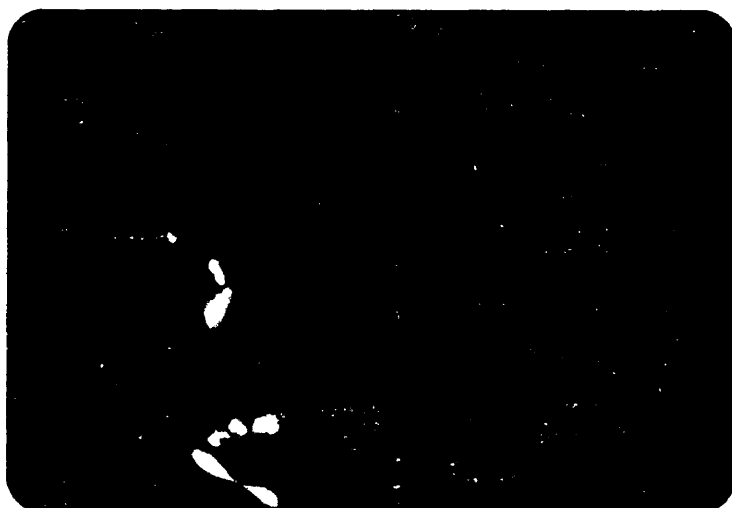
FIG. 39

MICROSCOPIO DE DISECCION  
VELLOSIDADES PATOLOGICAS:  
"PATRON EN CIRCUNVOLUCIONES"

FIG. 40

MICROSCOPIO DE DISECCION  
VELLOSIDADES PATOLOGICAS:  
"PATRON EN CIRCUNVOLUCIONES"

- 152 -





1526

**FIG. 41**

**MICROSCOPIO DE DISECCION**  
**VELLOSIDADES NORMALES:**  
**"PATRON EN RUGOSIDADES CORTAS**  
**Y LARGAS. ALGUNA HOJA"**

**FIG. 42**

**MICROSCOPIO DE DISECCION**  
**VELLOSIDADES NORMALES:**  
**"PATRON EN HOJAS Y RUGOSIDADES**  
**CORTAS"**

- 153 -

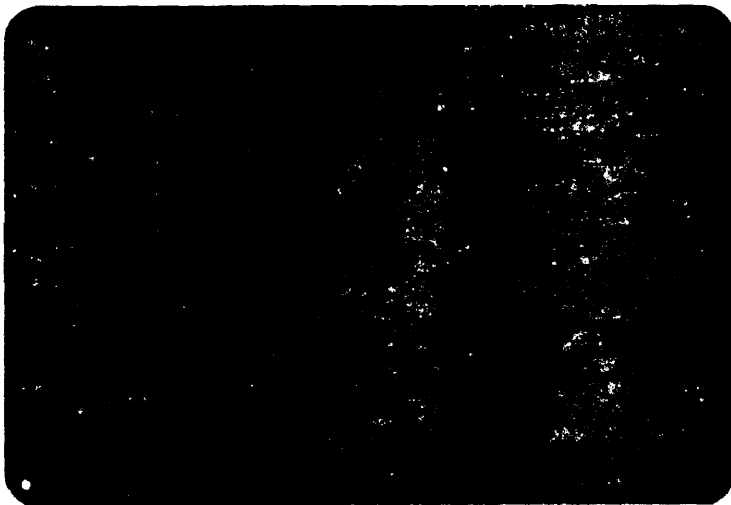
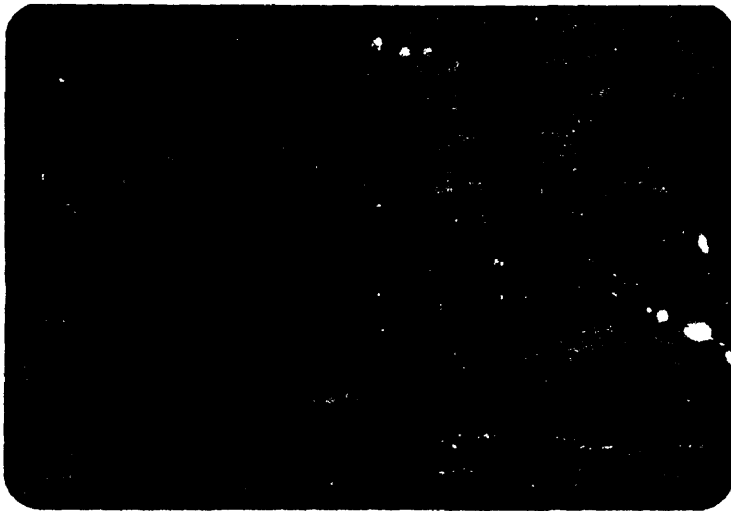


FIG. 43

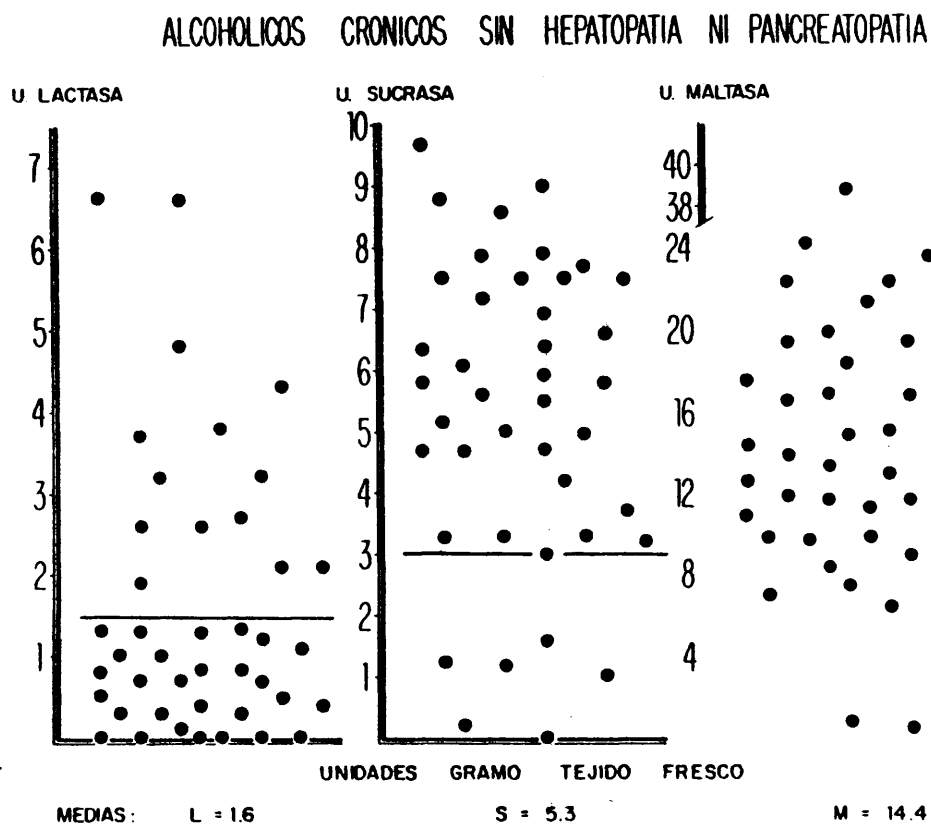


TABLA XIX

ALCOHOLICOS CRONICOS CON CIRROSIS HEPATICA

NUMERO	NOMBRE	LACTASA	SUCRASA	MALTASA	MICROS.DISECCION
1	L.F.R.	*0.1	9.7	19.9	NORMAL
2	G.B.C.	4.6	10.2	20.2	-
3	J.E.G.	2.4	3.9	10.5	NORMAL
4	J.S.D.	*0.5	6.1	17.2	NORMAL
5	N.R.S.	*0.0	5.5	19.4	-
6	S.B.M.	*0.2	6.1	25.5	NORMAL
7	V.S.S.	2.4	6.9	20.3	NORMAL
8	M.G.O.	2.4	10.8	37.2	NORMAL
9	T.A.C.	*0.0	10.5	35.0	NORMAL
10	J.M.M.	1.8	4.7	23.6	-
11	J.G.A.	4.8	11.8	38.0	NORMAL
12	A.M.C.	*0.5	5.0	20.0	-
13	R.M.C.	2.9	6.9	-	NORMAL
14	A.B.A.	*0.1	9.1	16.1	-
15	J.C.L.	5.3	8.6	13.1	NORMAL
16	F.M.O.	6.9	12.7	16.9	NORMAL
17	G.J.N.	*0.4	6.9	18.0	NORMAL
18	D.T.N.	4.8	10.7	9.8	NORMAL
19	S.R.N.	7.3	12.7	14.9	NORMAL
20	S.A.B.	*1.1	6.4	10.3	-
21	R.Z.B.	4.6	7.6	12.3	NORMAL
22	J.F.R.	*0.4	6.6	10.8	NORMAL
<hr/>					
MEDIA		2.432	8.155	19.476	
RANGO		(0.0-7.3)	(3.9-12.7)	(9.8-38.0)	
DESVIACION STANDARD		2.374	2.648	8.442	
ERROR STANDARD		0.506	0.565	1.842	

microscopio de disección. Resaltamos que:

1. El 45.4% de los pacientes de este grupo tenían hipolactasia - (10 casos). Cuando comparamos esta cifra con la encontrada en la población española normal la diferencia estadísticamente es muy significativa ( $P < 0.001$ ).

Si comparamos esta cifra con la encontrada en los pacientes - del primer grupo, es decir, alcohólicos crónicos sin enfermedad hepática, no hallamos en cambio, diferencia estadísticamente significativa ( $P = 0.150$ ).

2. En todo el grupo no se encuentra ningún caso de hiposucrasia y/o hipomaltasia.
3. En los 16 pacientes del grupo, en los que pudimos examinar la - mucosa al microscopio de disección, no encontramos ninguna alteración (Figuras 44 y 45).

En la Figura 46 se muestra gráficamente la cifra de los tres - enzimas en este grupo de alcohólicos.

### 3. ALCOHOLICOS CRONICOS CON PANCREATITIS CRONICA

Los pacientes incluidos en este grupo, 6 en total, figuran representados en la Tabla XX. En ella podemos observar que:

156412

**FIG. 44**

**MICROSCOPIO DE DISECCION**

**VELLOSIDADES NORMALES:**

**"PATRON EN RUGOSIDADES CORTAS  
Y LARGAS"**

**FIG. 45**

**MICROSCOPIO DE DISECCION**

**VELLOSIDADES NORMALES:**

**"PATRON EN DEDOS"**

- 157 -

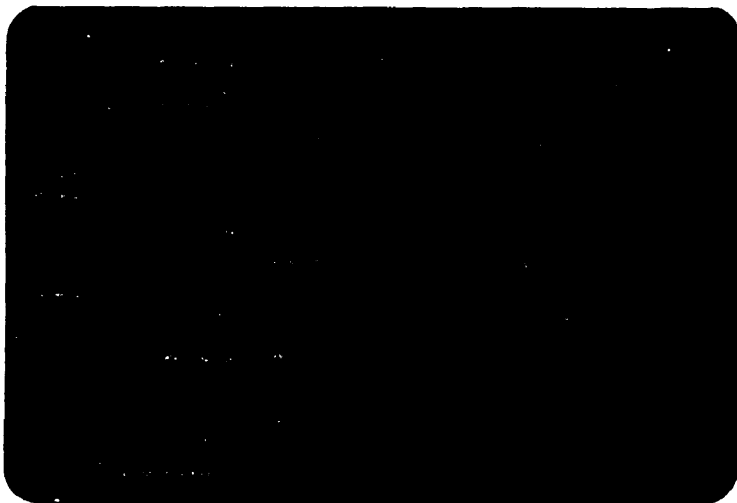


FIG. 46

ALCOHOLICOS CRONICOS CON CIRROSIS HEPATICA

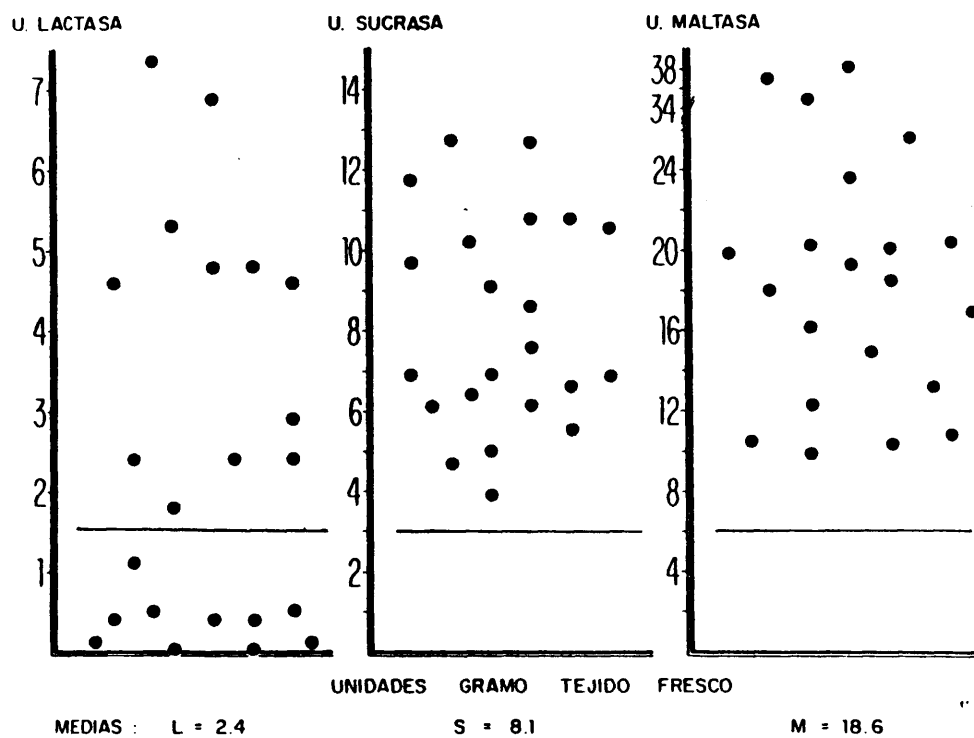




TABLA XX

ALCOHOLICOS CRONICOS CON PANCREOPATIA CRONICA

<u>NUMERO</u>	<u>NOMBRE</u>	<u>LACTASA</u>	<u>SUCRASA</u>	<u>MALTASA</u>	<u>MICROS.DISECCION</u>
1	A.M.C.	*0.7	5.0	20.0	-
2	R.M.C.	2.9	6.9	-	NORMAL
3	A.B.A.	*0.1	6.9	16.1	NORMAL
4	D.G.J.	*0.6	4.6	14.8	NORMAL
5	F.T.U.	3.9	6.8	17.9	NORMAL
6	S.E.V.	*1.1	4.5	12.2	-
<hr/>					
MEDIA		1.550	5.783	16.200	
RANGO		(0.1-3.9)	(4.5-6.9)	(12.2-20.0)	
DESVIACION STANDARD		1.502	1.199	2.971	
ERROR STANDARD		0.613	0.490	1.329	

1. El 66% de estos pacientes tenían hipolactasia (4 en total).  
Cuando comparamos esta cifra con la encontrada entre la población sana española, no hallamos diferencia estadísticamente significativa ( $P=0.250$ ).
2. No figuran en el grupo ningún caso de hiposucrasia y/o hipomaltasia.
3. La mucosa intestinal vista al microscopio de disección fue normal en los 4 pacientes en los que pudimos examinarla (Figuras 47 y 48).

La Figura 49 muestra gráficamente la cifra de los tres enzimas en este grupo de alcohólicos.

.ooo.

160 h

**FIG. 47**

**MICROSCOPIO DE DISECCION**  
**VELLOSIDADES NORMALES:**  
**"PATRON EN RUGOSIDADES CORTAS**  
**Y HOJAS"**

**FIG. 48**

**MICROSCOPIO DE DISECCION**  
**VELLOSIDADES NORMALES:**  
**"PATRON EN DEDOS Y HOJAS"**

- 161 -

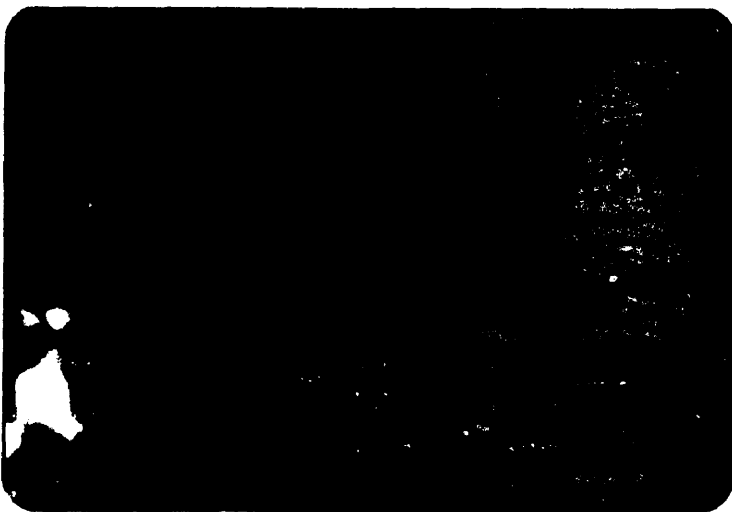
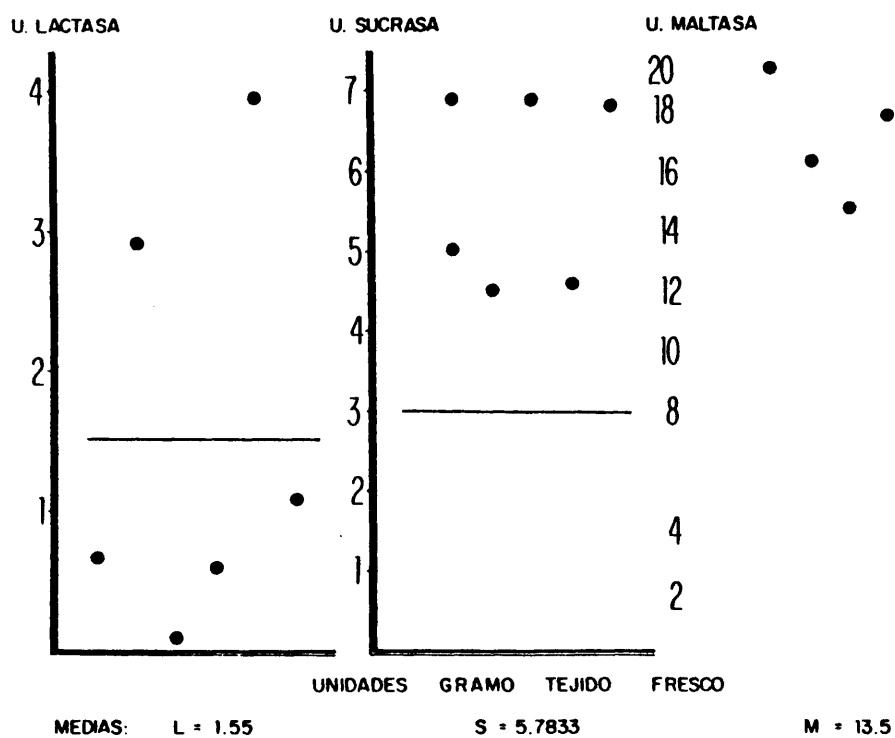


FIG. 49

ALCOHOLICOS CRONICOS CON PANCREATITIS CRONICA



- 163 -

- 6 -

DISCUSION Y COMENTARIOS

## C A P I T U L O 6

### 6.1. COMENTARIOS AL METODO

La seguridad y fiabilidad de los métodos seguidos para el desarrollo de esta Tesis, tal como nosotros los hemos practicado, quedan suficientemente demostrados si comentamos separadamente los capítulos los más significativos de los mismos.

#### 1. BIOPSIA INTESTINAL

El empleo tanto de la cápsula de Crosby-Kugler como de la modificada por Watson, ha demostrado ser suficientemente eficaz para el objetivo de esta Tesis, ya que permiten obtener suficiente material, en el lugar deseado, para realizar estudios enzimáticos e histológicos. Por otro lado, los fallos de las mismas se reducen al mínimo, solamente en diez ocasiones, en más de 656 biopsias -- realizadas hasta la fecha en el Servicio, cuando se tiene la precaución de repetir la aspiración cuatro o cinco veces para cerciorarse de que el muelle de la cápsula ha funcionado correctamente.

También es interesante resaltar que con nuestra sistemática actual inyectando Metoclorpramida a la media hora de la introducción de la cápsula, hemos llegado a standarizar el tiempo total de intubación que en ningún caso pasa ahora de 2 horas.

Resaltaremos por último, que a pesar de los diversos trabajos pu-

blicados, nosotros no hemos tenido ocasión hasta la fecha de observar ninguna de las complicaciones descritas (atrapamiento, -- síndrome postbiopsia, perforación, hemorragia y bacteriemia), lo que habla claramente de la seguridad del método, siempre que naturalmente se tomen todas las precauciones pertinentes, principalmente a nuestro parecer el estudio de coagulación correcto.

## 2. DETERMINACION DE DISACARIDASAS Y REPRODUCTIVIDAD DEL METODO

El método seguido para determinar las tres disacaridasas intestinales, objeto de este estudio, lactasa, sucrasa y maltasa es el de Burgess y col. (1964), que determina las unidades por gramo de tejido fresco ofreciendo la misma seguridad en sus resultados que los que las determinan por gramo de proteína, con lo --- que obviarnos la determinación de ésta, que muchas veces no sería posible por el pequeño tamaño de las muestras. El método ofrece una extraordinaria seguridad en los resultados, ya que en --- nuestra prueba de reproductividad (Tablas V, VI y VII) vemos que los coeficientes de variación en determinaciones realizadas de forma seriada durante cuatro semanas están dentro de límites razonables, lo mismo que el error standard. Comprobamos además que las muestras pueden almacenarse sin ningún cuidado durante mucho tiempo, nosotros hemos repetido ensayos con la misma muestra hasta con tres meses de separación sin que se altere la actividad hidrolítica de los enzimas de la mucosa. Esto permite un gran margen de maniobra en el trabajo de un Laboratorio, algunas veces so



brecargado de trabajo.

### 3. ESTUDIO MORFOLOGICO DE LA MUCOSA INTESTINAL

Interesa comentar aquí que siempre que se realice una biopsia intestinal debe ser vista inmediatamente por un clínico al estereoscopio, o microscopio de disección, ya que las imágenes obtenidas se corresponden siempre estrechamente con las del microscopio óptico (*imágenes en hojas y dedos = histología normal; imágenes en circunvoluciones = atrofia parcial de las vellosidades; imagen plana o en mosaico = atrofia subtotal de las vellosidades. La correlación entre las rugosidades = anormalidades menores de las vellosidades, es menos clara*), con lo que en ocasiones ganaremos unos días inapreciables para sentar el tratamiento de, por ejemplo, una enfermedad celíaca. Por supuesto para afinar el diagnóstico, despistar causas extrañas de malabsorción, etc. sigue siendo imprescindible el estudio al microscopio, al igual que para controlar la evolución de ciertas lesiones intestinales. En cuanto al microscopio electrónico hemos recurrido a él en raros casos, solamente ante alguna sospecha de enfermedad de Whipple y estudio de nuestros alcohólicos agudos, sin que creamos justificado su uso en la rutina clínica.

### 4. TEST DE TOLERANCIA A LA LACTOSA Y TRANSITO INTESTINAL CON LACTOSA.

Que el LTT es un método muy útil para el estudio de intolerancia

a la lactosa en grandes masas de población, fue ya demostrado por Newcomer y McGill (1967a) y empleado en la práctica por muchos - clínicos (Espinós y col., 1961), demostrándose en esta Tesis la - estrecha correlación existente con la dotación de lactasa de la - célula intestinal. En la Tabla XI vemos una estrecha relación en - tre las cifras de lactasa y el máximo ascenso de glucosa después de la administración de 50 grs. de lactosa, de tal forma que ninguno de los individuos considerados hipolactásicos tuvo un ascenso mayor de 16 mgrs. de glucosa, aunque éste y otros aspectos se comentan más ampliamente después.

Nuestra experiencia es en cambio muy pequeña con el tránsito de - papilla baritada con lactosa, solamente lo hemos practicado en -- tres ocasiones de hipolactasias comprobadas, donde por supuesto - resultó positivo, pero que no nos permite llegar a conclusiones - personales aunque en manos de otros autores (Laws, y Neale, 1966) haya resultado de gran utilidad, pero siempre para confirmar diagnósticos ya realizados y, en ningún caso, por la complejidad y el encarecimiento de las exploraciones, esté justificado su uso en - la rutina clínica.

## 6.2. COMENTARIOS A LOS VOLUNTARIOS SANOS

La hipolactasia o deficiencia primaria de lactasa de presentación tardía, se observa muy a menudo aunque su proporción difiere entre los diferentes grupos raciales. La lactasa, el enzima responsable de la hidrólisis de la lactosa de la leche en glucosa y galactosa, se encuentra en una concentración muy alta en el intestino del recién nacido, disminuyendo lentamente su actividad a medida que se va alcanzando la edad adulta. La disminución de la actividad de la lactasa, en edades tardías de la vida, es más frecuente entre ciertos grupos étnicos tales como negros americanos (Cuatrecasas y col., 1965; Bayless y Rosenweig, 1966) y africanos (Cook y Kajubi, 1966), asiáticos (Chung y McGill, 1968; Desay y col., 1967; Bolin y col., 1968; Seewiratne y col., 1977; Troncale y col., 1967; Flatz y col., 1969; Keussch y col., 1969; Bolin y col., 1970), aborígenes australianos (Bolin y col., 1970; Elliot y col., 1967), indios americanos (Newcomer y col., 1977; Caskey y col., 1977) y sudamericanos (Alzate y col., 1969; Kanaghinis y col., 1974), gitanos (Madzarovova, 1978), etc. La población blanca de origen caucásico presenta con una incidencia mucho menos esta deficiencia, como se ha demostrado, por ejemplo, en los americanos blancos (Newcomer y McGill, 1967a), en los ingleses (Neale, 1968; Peña-Ramírez, 1971), daneses (Gudman-Hoyer y col., 1969), australianos blancos (Bolin y col., 1970), etc.

En España, hasta la fecha, no se había publicado ningún trabajo

que estableciese en voluntarios sanos la incidencia real de hipolactasia en el adulto, es decir, confirmación directa de la actividad del enzima medida en la mucosa intestinal, aunque Guix y col. (1974), determinan la incidencia de hipolactasia en enfermos hospitalizados, a lo que definen como "sin patología digestiva", obteniendo así un porcentaje del 27.7% de hipolactásicos.

Se demuestra en este trabajo que la hipolactasia asintomática, se presenta en la población sana en el 36.17% de los casos (17 casos entre 47 voluntarios), cuando se considera la cifra de 1.5 U. de lactasa como más baja de normalidad entre los españoles. Se llegó a esta conclusión puesto que la cifra inferior entre los individuos que fueron considerados normales, era de 1.6 U. y la más alta entre aquellos que consideramos portadores de una verdadera hipolactasia, era de 1.4 U.

Nuestros resultados difieren grandemente de los obtenidos por Peña-Ramirez (1971) en Inglaterra, el cual encontró una incidencia de solamente el 9.5% de hipolactasia entre la población general, con una media de actividad de 4.847 U. de lactasa, comparado con las 2.447 U. de nuestro estudio, así como con los de Guix ya citados. Es probable que esta diferencia pueda ser explicada en base a que durante centurias en España la ingestión de leche ha sido muy reducida. La presunción de que la lactasa es un enzima adaptativo (Senewiratne y Thambipillari, 1977; Bolin y col., 1970) apuntaría en esta dirección. Esta teoría está también apoyada por

el ejemplo de lo que sucede con los negros que en Uganda (Cook y Kajubi, 1966), usualmente beben leche, o ciertos paquistaníes que también beben mucha leche (Rab y Baser, 1976), cuyas cifras de lactasa son bastante más altas que las que presentan sus compatriotas y que hemos referido ya en el capítulo de introducción.

A pesar de todo, la tesis favorable a un mecanismo de adaptación que explicase los niveles de lactasa, no ha sido universalmente aceptada (Rosenweig, 1975); más aún, otros autores como Sahi e Isokoski (1972) y Sahi y Launiala (1978) concluyen que un gen receptor podría ser el responsable de la lactasa presente en el intestino delgado. Un mecanismo combinado, tanto genético como ambiental, sería aceptado por otros (Lancet, editorial, 1975; Sahi, 1978)

Dos hechos importantes debemos, en cualquier caso, resaltar en nuestro estudio. Primero, todos nuestros voluntarios eran médicos o estudiantes universitarios, los cuales, de hecho, pertenecen en España a las clases media o alta, por lo cual, es probable que consuman más leche que el promedio de la población española. Segundo, las edades de nuestros individuos oscilaron entre 18 y 26 años, por lo que no es seguro que representen el espectro total de la población española.

### 6.3. COMENTARIOS EN EL ALCOHOLISMO AGUDO

Ya mencionamos en la Introducción que el uso de bebidas alcohólicas es prácticamente tan antiguo como la historia de la humanidad, y que el uso del alcohol puede ser beneficioso para el hombre en ciertas circunstancias, cuando es casi completamente oxidado por medio de vías enzimáticas comunes con otros alimentos.

Pero el etanol, que puede ser una fuente de calorías muy útil para el organismo humano, es al mismo tiempo, un activo veneno, conociéndose muy bien hasta el presente las alteraciones que la ingesta excesiva de alcohol produce, tanto en forma aguda como crónica, produce en diferentes sistemas orgánicos. Están muy bien descritas las alteraciones que sobre el sistema nervioso, cardiocirculatorio y digestivo, particularmente sobre el hígado y el páncreas, puede producir el etanol, aunque los mecanismos a través de los cuales conduce a las mismas son menos bien conocidos.

Los conocimientos obtenidos hasta la fecha referentes a los efectos del etanol sobre el tracto gastrointestinal, tanto morfológica como funcionalmente y, particularmente sobre el intestino delgado, son más bien escasos y en el Capítulo 3.4 de esta Tesis hacemos una extensa revisión de los efectos del alcohol sobre la mucosa del intestino delgado.

El propósito de este Capítulo es aclarar las alteraciones que so-

bre las disacaridasas intestinales produce, en voluntarios sanos, la administración aguda de alcohol. Revisaremos también algunos cambios morfológicos y ultraestructurales observados por nosotros bajo las mismas circunstancias.

Desde Hipócrates, que ya conoció la relación existente entre la diarrea y la intoxicación alcohólica aguda, hasta Baraona y col. (1974), que describen en animales intoxicados agudamente con alcohol, en concentraciones similares a la de las bebidas alcohólicas habituales, erosiones sangrantes de las vellosidades del intestino delgado con disminución asociada de la lactasa del yeyuno, han pasado prácticamente 2.500 años sin que el mecanismo por el cual se produce la diarrea en los alcohólicos haya sido completamente aclarado. Ya hemos visto en el Capítulo 3.4 como varias posibilidades se apuntaban para explicar la diarrea de los alcohólicos: efecto osmótico del etanol, aceleración del tránsito, etc., sin que hubiésemos sido capaces de encontrar, en nuestra extensa revisión de la literatura mundial, ningún trabajo que describiese alteraciones humanas de las disacaridasas intestinales en los bebedores agudos o crónicos de etanol.

Esta penuria de referencia sobre alcohol y disacaridasas intestinales en el hombre, fue el motivo principal que nos indujo a planear esta Tesis, viendo en la misma una posibilidad más de explicar aunque sólo fuera en parte, el mecanismo de la diarrea en los alcohólicos.

En los resultados vimos que la administración del alcohol etílico en dosis de 800 miligramos por kg. de peso a voluntarios sanos, con valores previamente normales de disacaridasas intestinales, produce un descenso de los tres enzimas estudiados, lactasa, sucrasa y maltasa, que si bien es muy importante a las 2 horas - de la ingesta  $P < 0.001$ ;  $P < 0.001$ ;  $P = 0.005$ , respectivamente), continúa siendo significativo a las 24 horas de la misma ( $P < 0.001$ ;  $P = 0.015$ ;  $P = 0.015$ , respectivamente).

El hecho de que el descenso de la actividad de lactasa sea más marcado, particularmente a las 24 horas, puede relacionarse con la existencia de una sola  $\beta$ -galactosidasa con actividad lactásica en el borde en cepillo de la célula intestinal, mientras que en el intestino delgado del hombre están presentes, al menos 4 ó 5 maltasas. Aunque se han descrito otras dos lactasas dentro de la célula intestinal, una  $\beta$ -galactosidasa ácida localizada en los lisosomas y una hetero- $\beta$ -galactosidasa localizada en el citoplasma (Alpers, 1960; Sahi, 1978) su papel en la hidrólisis de la lactosa es muy pequeño (Asp y col., 1971), teniendo la última actividad solamente "in vitro".

La persistencia significativa del efecto del etanol 24 horas después de su ingesta nos lleva a pensar en dos posibilidades principales. Primero, en la importancia de la aparición del alcohol etílico dentro de la célula intestinal, a través del espacio vascular y, no solamente, en sus efectos por contacto directo con la célula, cuando el mismo pasa a lo largo de la luz del tracto gas-



trointestinal. Halsted y col. (1973a), demostraron que inmediatamente después de la ingestión de 0.8 gramos de etanol por kg. de peso, la gran concentración que se alcanza en el yeyuno disminuye rápidamente, y 120 minutos después los niveles de etanol están equilibrados con los del interior del espacio vascular. El alcohol distribuido por el agua corporal reaparece posteriormente dentro de la luz del intestino delgado.

Creemos que otra posibilidad para explicar la persistencia del efecto del alcohol etílico, puede ser que 24 horas no sea tiempo suficiente para recuperar la actividad enzimática de la célula intestinal, deprimida por la ingestión aguda.

La primera teoría estaría además avalada en nuestro caso, por la demostración de Wagner y col. (1976) de que la cantidad media de etanol que puede ser metabolizado por el hígado, es hasta un máximo de 120-150 miligramos por kg/hora o de 200-400 grs. por día, para una persona de peso corporal de unos 70 kgs. La cantidad de etanol administrada a nuestros voluntarios fue de casi seis veces la señalada por Wagner, y además, fue tomada en un período de tiempo muy corto (aproximadamente media hora). Es muy probable que en estas circunstancias el alcohol haya pasado a través del hígado sin ser completamente oxidado, reapareciendo finalmente en la célula intestinal a través del espacio vascular, para continuar actuando. Ulteriores estudios con dosis más bajas de alcohol podrían ayudarnos a solucionar esta duda.

Concluiremos este capítulo comentando los resultados morfológicos. Vimos que tanto a microscopía óptica como ultraestructural no se detectaron alteraciones morfológicas.

Las biopsias procesadas para microscopio electrónico, tomadas a las 2 y 24 horas, y teniendo en cuenta que no ha habido un período de ayuno completo entre las dos muestras, revelan la morfología ultraestructural adecuada a la fisiología digestiva del enterocito. En períodos tardíos se comprueban dilataciones del retículo endoplásmico liso, con lípidos en su interior que tienden a estructurarse hacia la forma de quilomicrones. En ninguno de los cortes efectuados se pudieron reconocer anomalías en las microvellosidades, que desde el punto de vista morfológico soporten las alteraciones enzimáticas registradas.

#### 6.4. COMENTARIOS EN ALCOHOLISMO CRONICO

Todo lo expuesto en el Capítulo anterior sobre alcoholismo agudo es válido para éste, con la adición además de los bien conocidos efectos que la ingesta crónica de etanol produce en dos sitios - tan significativos del aparato digestivo, como son el hígado y el páncreas.

Recordaremos ahora únicamente, que la diarrea del alcohólico tiene posibilidades de ser explicada por cambios en la luz intestinal (efecto osmótico), retardo en la absorción y aumento de la peristalsis, si nos limitamos a referirnos al intestino delgado. Pero es que además, en la situación del etilismo crónico, el problema se hace más complejo al participar en todo el cortejo sintomático del hígado y del páncreas.

Sabemos perfectamente y figura en cualquier manual de aparato digestivo, que la insuficiencia hepática y/o pancreática puede manifestarse con diarreas e incluso un síndrome completo de malabsorción. El déficit en las sales biliares y enzimas pancreáticos, han sido las causas incriminadas en cada caso para explicar hasta ahora las diarreas de estos pacientes.

Además, Baraona y col. (1974) han demostrado que la ingestión crónica de alcohol en ratas, conduce a un acortamiento de las vellosidades, disminución del número de células epiteliales y, en con-

secuencia, de la actividad de los enzimas localizados en las mismas, especialmente la lactasa.

En el hombre los efectos de la ingestión crónica del alcohol, en relación a la absorción intestinal, están peor documentados. Recordemos ahora que la absorción de D-xilosa no está reducida en los alcohólicos crónicos, aunque lo esté después de la ingestión aguda (Mezey, 1975). La esteatorrea presente en muchos alcohólicos crónicos, desaparece aunque sigan bebiendo alcohol, cuando se les administra una dieta adecuada. Si a pesar de ello, la esteatorrea continúa, se debe sospechar, según Lindenbaum y Lieber --- (1975), que exista una pancreatitis crónica.

A lo largo de nuestra revisión de la literatura mundial, no hemos encontrado diferencias del efecto de la ingesta crónica de alcohol sobre la actividad de las disacaridasas humanas.

De los resultados de nuestro trabajo vemos que el alcoholismo crónico altera, profundamente al parecer, la actividad de la lactasa dentro de la célula intestinal. 42 del total de nuestros 70 pacientes, presentaban hipolactasia (60%). Si comparamos este porcentaje con el 36.17% que hemos encontrado entre la población sana española, la diferencia es estadísticamente altamente significativa ( $P < 0.001$ ). No es en cambio significativa estadísticamente --- ( $P = 0.150$ ), la diferente incidencia encontrada entre los grupos, sin enfermedad crónica asociada hepática o pancreática (66.6%) y el grupo con enfermedad hepática crónica (45.4%).

El reducido número de pacientes del grupo tercero, con pancreatitis crónica asociada, no nos permite alcanzar ninguna conclusión.

Nos interesa resaltar que en todos los casos los pacientes se abstuvieron de ingerir alcohol, al menos durante 14 días antes del estudio, por lo que podemos descartar que en ellos se haya asociado un efecto agudo del alcohol, como describíamos en el Capítulo anterior.

Creemos que cuando un alcohólico crónico continúa presentando esteatorrea, después de recibir una dieta adecuada, y, más aún, si continúa tomando alcohol debemos pensar, no solamente en la presencia de una pancreatitis crónica, como sugieren Lindenbaum y Llieber (1975), sino en otras posibilidades, particularmente la presencia de hipolactasia, que deberá ser descartada, sobre todo, si la pancreatitis ya ha sido excluida. Gilsanz y col. (1971) han descrito que la hipolactasia aislada puede producir un síndrome completo de malabsorción con esteatorrea e incluso cambio en la pigmentación del pelo. Nosotros mismos (García Paredes y Loscos, 1980) tenemos dos casos en los cuales una profunda hipolactasia fue la responsable de aparatosos síndromes malabsortivos, incluso con tetania. Describimos a continuación uno de ellos:

*E.L.M.P.- Mujer de 27 años que acude a consulta por presentar intensa malnutrición y diarreas, presuntamente esteatorreas, con ocasionales crisis de tetania. Se confirma un cuadro de malabsorción mediante estudios bioquímicos, de balance de grasas, hidratos de carbono, radiológicos, etc., observándose en la biopsia intestinal una mucosa "convoluted" al microscopio*

de disección (Fig. 50), con atrofia parcial de las vellosidades al microscopio óptico (Fig. 51). En el homogeneizado de la mucosa la actividad de lactasa era de 0.0 U, la de sucrasa 0.8 U, y la de maltasa 1.3 U. Se instaura una dieta libre de gluten y lactosa, con calcio, vitaminas, etc. Mejora progresivamente y al cabo de seis meses está asintomática, repitiéndose entonces la biopsia intestinal que muestra un patrón normal al microscopio de disección (Fig. 52) y al óptico (Fig. 53). La actividad de lactasa era de 0.0 U., de sucrasa 3.6 U., de maltasa 9.8, siendo normales todas las pruebas analíticas y radiológicas, menos el IIT que dio cifras de 0.85 - 0.90, - 0.90 - 0.80 gramos de glucosa, a los 30-60-90-120 minutos (se mejante al realizado en el momento florido de su sintomatología).

Aunque la imagen histopatológica del primer exámen era compatible con una celiaquía y, a pesar de que la respuesta a la dieta libre de gluten era sugestiva de este diagnóstico, sorprendieron en este caso dos circunstancias. Primero, la rápida mejoría anatomopatológica de la mucosa normal. En consecuencia, se le permite a la enferma tomar gluten de nuevo y se sigue con dieta de lactosa. Después de esto, la enferma continúa asintomática y una tercera determinación del enzima 12 meses más tarde, confirma su ausencia en la mucosa intestinal, con imagen histológica normal al microscopio óptico.

Interesa resaltar que la enferma, cuando comenzó con sus síntomas, se encontraba embarazada y, que por consejo de sus médicos, estaba tomando mucha más leche de lo habitual en ella.

Por lo que se refiere a la sucrasa, solamente seis casos de toda la serie de 70 alcohólicos presentaron deficiencia de este enzima (8.5%) siendo la diferencia con la población española normal sólo ligeramente significativa ( $P=0.015$ ). No encontramos razón para explicar el porqué cuando consideramos aisladamente el grupo de alcohólicos crónicos sin hepato o pancreopatía, la diferencia con la población española normal es altamente significativa ( $P<0.001$ ) en lo que se refiere a la concentración de sucrasa.

Las actividades de maltasa no se vieron afectadas en la serie completa de los 70 pacientes, ni tampoco en cualquiera de los grupos considerados separadamente.

1796

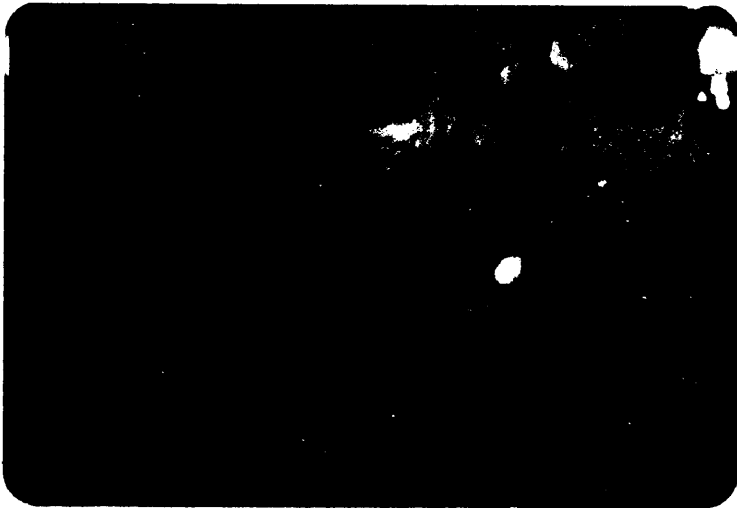
FIG. 50

MICROSCOPIO DE DISECCION  
VELLOSIDADES PATOLOGICAS:  
"PATRON EN CIRCUNVOLUCIONES"

FIG. 51

MICROSCOPIA OPTICA  
ATROFIA PARCIAL VELLOSIDADES:  
VELLOSIDADES REDUCIDAS A ESBOZOS. SIGNOS  
REGENERATIVOS EPITELIALES. CELULAS PLAS-  
MATICAS AUMENTADAS EN LAMINA PROPIA.  
(H.E. 10x)

- 180 -





180 <sup>611</sup>

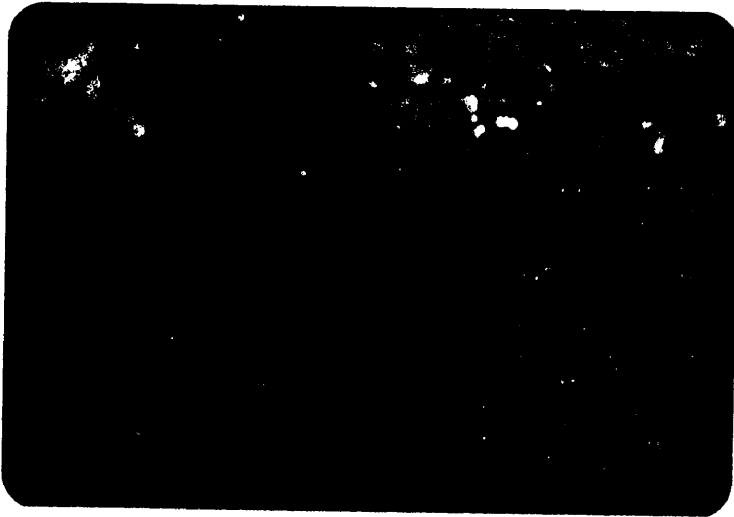
**FIG. 52**

**MICROSCOPIO DE DISECCION**  
**VELLOSIDADES NORMALES:**  
**"PATRON EN DEDOS Y HOJAS"**

**FIG. 53**

**MICROSCOPIA OPTICA**  
**VELLOSIDADES NORMALES:**  
**ALTURA NORMAL. CRIPTAS POCO PROFUNDAS.**  
**DENSIDAD CELULAR NORMAL LAMINA PROPIA.**  
**(H.E. 10x)**

- 181 -



- 182 -

La razón por la cual la lactasa se puede afectar sin cambios asociados en la actividad de maltasa, estaría también, como vimos - en el estudio previo sobre el alcoholismo agudo, en que hay numerosas enzimas con actividad maltásica en el intestino delgado humano, al menos 4 ó 5, mientras que sólo hay una lactasa en el -- borde en cepillo de la célula intestinal del ser humano.

.ooo.

- 183 -

- 7 -

CONCLUSIONES

## CAPITULO 7

### CONCLUSIONES

#### 7.1. METODOS

Los métodos empleados en el trabajo objeto de esta Tesis BIOPSIA INTESTINAL, DETERMINACION DE DISACARIDASAS, ESTUDIO MORFOLOGICO DE LA MUCOSA INTESTINAL, fundamentalmente, así como el TEST DE TOLERANCIA A LA LACTOSA y el TRANSITO INTESTINAL CON LACTOSA, comentados ampliamente en el Capítulo 6.1., parecen perfectamente adecuados para el estudio de la mucosa intestinal en voluntarios sanos, así como en las situaciones de alcoholismo agudo y crónico.

Resaltaremos ahora que la Biopsia Intestinal practicada con la cápsula de Crosby-Kugler o con la modificada por Watson ha fallado únicamente en el 1.5%, que con la inyección de Metoclopramida el tiempo de intubación del paciente no debe pasar de dos horas, y por último, que nosotros no hemos tenido ocasión de observar ninguna de las complicaciones descritas por otros autores (atrapamiento, síndrome postbiopsia, perforación, hemorragia y bacteremia).

Con referencia a la Determinación de Disacaridasas el método de Burgess y col. creemos que sigue siendo ideal, por la sencillez -

del mismo, la seguridad de los resultados, con una perfecta reproductividad (Tablas V, VI y VII), etc.

Por último, interesa comentar en estas conclusiones que el Estudio Morfológico de la Mucosa Intestinal debe iniciarse con un estudio estereoscópico, que muchas veces nos adelanta el informe de la microscopía óptica, la cual en cualquier caso es la que etiquetará la posible alteración. La microscopía electrónica en nuestra experiencia debe reservarse únicamente para estudios experimentales o de investigación y en algunos casos de sospecha de entidades raras (síndrome de Whipple).

#### 7.2. VOLUNTARIOS SANOS

Hemos demostrado en este trabajo que el 36.17% de la población adulta sana española presenta una hipolactasia asintomática en discordancia con el 18.8% encontrado por Peña y col. (1972) y con el 27.7% referido por Guix y col. (1974), Las posibles causas de esta discordancia se discuten en el Capítulo 6.2.

Con referencia a los voluntarios sanos hemos demostrado también la estrecha correlación existente entre la determinación directa de la lactasa en la mucosa intestinal y el Test de Tolerancia a la Lactosa, lo que permite el empleo de este último para el "despistaje" de hipolactasias en grandes masas de población.

#### 7.3. ALCOHOLISMO AGUDO

Es evidente que el alcohol, a las dosis por nosotros administradas (0.8 gr/kg. de peso) deplecciona la actividad de lactasa del enterocito, de forma estadísticamente significativa, tanto a las dos horas ( $P < 0.001$ ) como a las veinticuatro ( $P < 0.001$ ) de su ingesta. Igualmente se alteran significativamente la actividad de sucrasa ( $P < 0.001$  y  $P = 0.015$ , respectivamente) y de maltasa ( $P = 0.005$  y  $P = 0.015$ ).

Resulta también manifiesto, por otro lado, que no se trata de un efecto morfológico, puesto que en nuestro estudio no se han visto alteraciones histológicas ni ultraestructurales, que justifiquen los bajos niveles de los tres enzimas durante el alcoholismo agudo.

Queda por aclarar, lo que requeriría técnicas histoquímicas si la acción del etanol se localiza únicamente en el borde en cepillo de la célula intestinal, por contacto directo o bien en el citoplasma celular, fábrica de estos enzimas, ya que vimos que de acuerdo con Halsted y col (1973a) el alcohol etílico a través del espacio vascular pasa la pared intestinal para aparecer de nuevo en la luz.

#### 7.4. ALCOHOLISMO CRONICO

De los resultados de nuestro trabajo vemos que el alcoholismo crónico altera profundamente la actividad de la lactasa de la célula intestinal. El 60% de los pacientes presentaban hipolactasia, --

que en relación con el 36.17% encontrado en la población sana española arroja una diferencia estadísticamente muy significativa ( $P < 0.001$ ). En el Capítulo 6.4., adelantábamos la conclusión de que en ciertos alcohólicos crónicos con esteatorrea, una vez descartada la pancreopatía crónica, debe pensarse en la posibilidad de una hipolactasia causante de la misma, como ya habían descrito Gilsanz y col. (1971) y Garcia Paredes y Loscos (1980).

La sucrasa se afecta únicamente, de forma estadísticamente significativa, en los alcohólicos crónicos sin hepato ni pancreopatía asociadas,  $P < 0.001$  en relación con la población sana, sin que encontráramos explicación del porqué de su integridad en los otros dos grupos de alcohólicos. De forma empírica podríamos pensar que los pacientes del primer grupo, al no sentirse realmente enfermos en la mayoría de los casos, hayan seguido bebiendo prácticamente hasta el momento de incluirlos en nuestro estudio, con lo que el efecto agudo del alcohol sobre los enzimas, que vimos en el Capítulo anterior y que no sabemos hasta cuando dura, persistiría en esos enfermos más intensamente que en los cirróticos o pancreáticos, la mayoría de ellos profundamente afectados por su enfermedad, que lógicamente llevaban mucho tiempo sin beber.

La maltasa, por último, vimos que no se afectaba en todo el conjunto de enfermos, ni en los grupos separados sin y con hepato y pancreopatía, lo que atribuíamos a la existencia de numerosas maltasas en la mucosa intestinal.



- 188 -

- 8 -

B I B L I O G R A F I A

## CAPITULO 8

### BIBLIOGRAFIA

ACHORD, J.L. (1969) The effect of methotrexate on rabbit intestinal mucosal enzymes and flora. *Amer.J.Dig.Dis.*, 14: 315.

ALLEN, R.J.L. (1964) Carbohydrates and nutrition. *Proc.Nutr.Soc.* 23: 109.

ALPERS, D.H. (1960) Separation and isolation of rat human intestinal  $\beta$ -galactosidases. *J.Biol.Chem.*, 244: 1238.

ALPERS, D.H. (1969) On  $\beta$ -galactosidase activity. *Gastroenterology*, 56: 985.

ALZATE, H., GONZALEZ, H. y GUZMAN, J. (1969) Lactose intolerance in South American Indians. *Amer.J.Clin.Nutr.*, 22: 122.

APOLLONIO, T., PALUMBO-VARGAS, O. y CEVINI, G. (1966) Attività disaccharidasiche intestinali nel neonato a termine e nell'immaturo. *Minerva Pediat.*, 18: 2183.

ASMUSSEN, E., HALD, J. y LARSEN, V. (1948) *Acta Pharmacol.Toxicol.*, 43: 311.

ASP, N.G. y DAHLQVIST, A. (1968a) Rat small-intestinal  $\beta$ -galac-

tosidasas. Separation by ion-exchange chromatography and gel --  
filtration. *Biochem.J.*, 106: 841.

ASP, N.G., DAHLQVIST, A. y KOLDOVSKY, O. (1969) Human small-in-  
testinal  $\beta$ -galactosidasas. Separation and characterization of  
one lactase and one hetero- $\beta$ -galactosidase. *Biochem.J.*, 114: 351.

ASP, N.G., BERG, N.O. y DAHLQVIST, A. (1971) The activity of --  
the three different small intestinal  $\beta$ -galactosidasas in adult -  
with and without lactase deficiency. *Scand.J.Gastroenterol.*, 6: 755.

ASP, N.G., BERG, N.O., DAHLQVIST, A., GUDMAN-HØYER, E., JARNUM,  
S. y McNAIR, A. (1975) Intestinal disaccharidasas in Greenland  
Eskimos. *Scand.J.Gastroenterol.*, 10: 513.

AURICCHIO, S., RUBINO, A., TOSI, R., SEMENZA, G., LANDOLT, M., -  
KISTLER, H. y PRADER, A. (1963) Disaccharidase activities in hu  
man intestinal mucosa. *Enzym.Biol.Clin.*, 3: 193.

BAILEY, C.N., KITTS, W.D. y WOOD, A.J. (1956) The development -  
of the digestive enzyme system of the pig during its pre-weaning  
phase of growth. B.Intestinal lactase, sucrase and maltase. *Ca-  
nad.J.Agr.Sci.*, 36: 51.

BAINBRIDGE, F.A. (1904) On the adaptation of the pancreas. *J.  
Physiol.*, 31: 98.

BAKER, S.J. y HUGHES, A. (1960) Multiple trieving small-intestinal biopsy tube. *Lancet*, 2: 686.

BARAONA, E., ORREGO, H., FERNANDEZ, O., AMENABAR, E., MALDONADO, E., TAG, F. y SALINAS, A. (1962) Absortive function of the small intestine in liver cirrhosis. *Amer.J.Dig.Dis.*, 7:318.

BARAONA, E., PIROLA, R.C. y LIEBER, C.S. (1974) Small intestinal damage and changes in cell population produced by ethanol ingestion in the rat. *Amer.J.Dig.Dis.*, 66: 226.

BAYLESS, M. y ROSENSWEIG, N.S. (1966) A racial difference in incidence of lactase deficiency. *Jama*, 197: 138.

BECKER, D.E., ULLREY, D.E. y TERRILL, S.W. (1954a) A comparison of carbohydrates in a synthetic milk diet for the baby pig. *Arch.Biochem.Biophys.*, 48: 178.

BECKER, D.E., ULLREY, D.E., TERRILL, S.W. y NOTZOLD, R.A. (1954b) Failure of the newborn pig to utilize dietary sucrose. *Science*, 120: 345.

BECKER, D.E. y TERRILL, S.W. (1954c) Various carbohydrates in a semipurified diet for the growing pig. *Arch.Biochem.Biophys.*, 50: 399.

BERNARD, C. (1859) "Lecons sur les liquides de l'organisme" Sei-

zime lecon. Paris.

BERNARD, C. (1873) Origine alimentaire du sucre dans le sang. Rev.Sci., Paris, 11: 1060.

BIERREY, H. (1912) Saccharose spaltende fermente. Biochem.Ztschr., 44: 415.

BLAIR, D.G.R., YAKIMETS, W. y TUBA, J. (1963) Rat intestinal sucrase: II. The effects of rat age and sex of diet on sucrose activity. Canad.J.Biochem.Physiol., 41: 917.

BLOMSTRAND, R. y THEORRELL, H. (1970) Life Sci., 9: 631.

BOLIN, T.D., CRANE, G.G. y DAVIS, A.E. (1968) Lactose intolerance in various ethnic groups in South East Asia. Aust.Ann.Med., 17:300.

BOLIN, T.D. y DAVIS, A.E. (1969) Asian lactose intolerance and its relation to intake of lactose. Nature (Lond), 222: 382.

BOLIN, T.D., PIROLA, R.C. y DAVIS, A.E. (1969) Adaptation of in testinal lactase in the rat. Gastroenterology, 57: 406.

BOLIN, T.D., MORRISON, R.M., STEEL, J.E. y DAVIS, A.E. (1970) Lactose intolerance in Australia. Med.J.Aust., 2: 1289.

BOLT, R.J. (1964) Methods of small-bowel biopsy. J.Amer.Med.As.

188: 40

BORGSTROM, B., DAHLQVIST, A., LUNDH, G. y SJOVALL, J. (1957) Studies of intestinal digestion and absorption in the human. J.Clin.

Invest., 36: 1521.

BRENTZEL, H.J. y THURMAN, R.G. (1976) An adaptative increase in acetaldehyde metabolism due to chronic treatment with ethanol.

Fed.Proc., 35: 815.

BROWN, H.T. y HERON, J. (1879) Some observations upon to hydrolytic ferments of the pancreas and small intestine. Proc.Roy.Soc.,

30: 393.

BROWN, H.O., LEVINE, M.L. y LIPKIN, M. (1963) Inhibition of intestinal epithelium cell renewal and migration induced by starvation.

Amer.J.Physiol., 205: 868.

BURGESS, E.A., LEVIN, B., MAHALANABIS, D. y TOGE, R.E. (1964) Hereditary sucrose intolerance: levels of sucrase activity in jejunal mucosa.

Arch.Dis.Childh., 39: 431.

BUSCH, W. (1858) Beitrag zur physiologie der Verdauungsorgane.

Arch.Path.Anat.Physiol.Klin.Med., 14: 140.

CAIN, G.C., REINER, E.B. y PATTERSON, M. (1968) Effects of neomycin on disaccharidase activity of the small bowel. Arch.Int. Med., 122: 311.

CAIN, G.D., MOORE, P., PATTERSON, M. y McELVEEN, M.A. (1969) The stimulation of lactase by feeding lactose. Scand.J.Gastroenterol., 4: 545.

CAJORI, F.A. (1933) The enzyme activity in dogs' intestinal juice and its relation to intestinal digestion. Amer.J.Physiol, 104:659.

CAJORI, F.A. (1935) The lactase activity of the intestinal mucosa of the dog and some characteristics of intestinal lactase. J.Biol.Chem., 109: 159.

CARTER, E.A. e ISSELBACHER, J.K. (1971) The metabolism of ethanol to carbon dioxide by stomach and small intestine slices. Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 138: 817.

CARTER, E.A. e ISSELBACHER, K.J. (1973) Effect of ethanol on intestinal adenosine triphosphate (ATP) content. Proc.Soc.Biol. Med., 142: 1171.

CARTER, E.A., DRUMMEY, G.D. e ISSELBACHER, K.J. (1971) Ethanol stimulates triglyceride synthesis by the intestine. Science, 174: 1245.

CARULLI, N., MANENTI, F., GALLO, M. y SALVIOLI, G.F. (1971) Alcohol-Drugs interaction in man: alcohol and tolbutamide. Eur.J. Clin.Invest., 1: 421.

CASKEY, D.A., PAYNE-BOSE, D., WELSH, J.D., GEARHART, H.L., NANCE, M.K. y MORRISON, R.D. (1977) Effects of age on lactose malsorption in Oklahoma native Americans as determined by breath H<sub>2</sub> Analysis. Dig.Dis., 22: 113.

CEDERBAUM, A.I., LIEBER, C.S. y RUBIN, E. (1974) The effect of acetaldehyde on mitochondrial function. Arch.Biochem.Biophys., 161:26.

CEDERBAUM, A.I. y RUBIN, E. (1975) Molecular injury to mitochondria produced by ethanol and acetaldehyde. Fed.Proc., 34: 2043.

MCCLEARN, G.E., BENNET, E.L., HERBERT, M., KAKIHANA, R. y SCHELLESSINGER, K. (1964) Alcohol dehydrogenase activity and previous ethanol consumption in mice. Nature (Lond.), 202: 793.

COOK, G.C. y DAHLQVIST, A. (1968) Jejunal hetero- $\beta$ -galactosidase activities on Ugandans with lactase deficiency. Gastroenterology, 55: 328.

COOK, G.C. y KAJUBI, S.K. (1966) Tribal incidence of lactase deficiency in Uganda. Lancet, 1: 725.

CORI, C.F. (1925) The fate of sugar in the animal body: 1. The



rate of the absorption of hexoses and pentoses from the intestinal tract. J.Biol.Chem., 66: 91.

CROSBY, W.H. y KUGLER, H.W. (1957) Intraluminal biopsy of the small intestine. The intestinal biopsy capsule. Amer.J.Did.Dis., 2: 236.

CUATRECASAS, P., LOCKWOOD, D.H. y CLADWELL, J.R. (1965) Lactase deficiency in the adult. A common occurrence. Lancet, 1: 14.

CHAIN, E.B., MANSFORD, K.R.L. y POCCHIARI, F. (1960) The absorption of sucrose, maltose and higher oligosaccharides from the isolated rat small intestine. J.Physiol., 154: 39.

CHANG, T., LEWIS, J. y GLAZKO, A.J. (1967) Effect of ethanol and other alcohols on the transport of aminoacids and glucose by everted sacs of rat small intestine. Biochem.Biophys.Acta., 135: 1000.

CHUNG, M.H. y MCGILL, D.B. (1968) Lactase deficiency in Orientals. Gastroenterology, 54: 225.

DAHLQVIST, A. (1961a) The location of carbohydrases in the digestive tract of the pig. Biochem.J., 78: 282.

DAHLQVIST, A. (1961b) Intestinal carbohydrases of a new-born pig. Nature (Lond.), 190: 31.

DAHLQVIST, A. (1961c) Pig intestinal  $\beta$ -galactosidase activities  
1. Relation to  $\beta$ -galactosidases (lactase). *Biochim.Biophys.Acta.*,  
50: 55.

DAHLQVIST, A. (1961d) Determination of maltase and isomaltase  
activities with a flucose oxidase reagent. *Biochem.J.*, 80:547.

DAHLQVIST, A. (1962) *J.Clin.Invest.*, 41: 463.

DAHLQVIST, A. (1964) Method for assay of intestinal disacchari-  
dases. *Anal.Biochem.*, 7: 18.

DAHLQVIST, A. (1967) Intestinal disaccharidases and disacchari-  
dase intolerance. *Bull.Soc.Chim.Biol.*, 49: 1635.

DAHLQVIST, A. y ASP, N.G. (1975) Specific disaccharidase defi-  
ciency in adults. *Biochem.Soc.Trans.*, 3: 227.

DAHLQVIST, A. y BORGSTROM, B. (1961) Digestion and absorption  
of disaccharides in man. *Biochem.J.*, 81: 411.

DAHLQVIST, A. y BRUN, A. (1962) A method for the histochemical  
demonstration of disaccharidase activities: application to inver-  
tase and trehalase in some animals tissues. *J.Histochem.Cytochem.*,  
10: 294.

DAHLQVIST, A., BULL, B. and THOMPSON, D.L. (1961) Rat intesti-

nal 6-bromo-2-napthyl glycosidase and disaccharidase activities.

II. Solubilization and separation of small-intestinal enzymes.

Arch.Biochem.Biophys., 109: 159.

DAHLQVIST, A. y LINDBERG, T. (1966) Development of the intestinal disaccharidases and alkaline phosphatase activities in the human foetus. Clin.Sci., 30: 517.

DAHLQVIST, A. y TELENUS, U. (1969) Column chromatography of human small-intestinal maltase, isomaltase and invertase activities.

Biochem.J., 11: 139.

DAHLQVIST, A., HAMMOND, J.B., CRANE, R.K., DUNPHY, J.V. y LITTMAN, A. (1963) Intestinal lactase deficiency and lactose intolerance in adults. Gastroenterology, 45: 488.

DARLINGTON, W.A. y QUASTEL, J.H. (1953) Absorption of sugars from isolated surviving intestine. Arch.Biochem.Biophys., 43: 194.

DASTRE, A. (1889) "Archives de Physiologie Normale et Pathologique" Serie 5e, pp 718-725.

DAVIS, A.E. y BOLIN, T.D. (1967) Lactose intolerance in asians. Nature (Lond.), 216: 1244.

DEMANT, B. (1879) Ueber die Wirkungen des menschlichen Darmsafats. Virchow's.Arch., 75: 419.

DESAI, H.G., CHITRE, A.V., PAREKH, D.V. y JEEJEEBHOY, K.N. (1967)  
Intestinal disaccharidases in tropical sprue. *Gastroenterology*, 53:375

DOELL, R.G. y KRETCHMER, N. (1961) A developmental study of lactose in intestine. *Amer.J.Dis.Chilh.*, 102: 612

DOELL, R.G. y KRETCHMER, N. (1962) Studies of small intestine during development: 1. Distribution and activity of  $\beta$ -galactosidases. *Biochim.Biophys.Acta*, 62: 353.

DOELL, R.G. y KRETCHMER, N. (1963) Invertase in the intestine of the developing rat. *Fed.Proc.*, 22: 495.

DOLLAR, A.M. y PORTER, J.W.G. (1957) Utilization of carbohydrates by the young calf. *Nature (Lond.)*, 179: 1299.

DOLLAR, A.M., MITCHELL, K.G. y PORTER, J.W.G. (1957) The utilization of carbohydrates in the young pig. *Proc.Nut.Soc.Engl.Scot.*, 16: xii.

MCDONALD, W.G. (1966) Perforation and hemorrhage after gastrointestinal mucosal biopsy in a child. *Gastroenterology*, 51: 390.

DOW, J., KRASNER, N. y GOLDBERG, A. (1975) Relation between hepatic alcohol dehydrogenase activity and the ascorbic acid in leukocytes of patients with liver disease. *Clin.Sci.Mol.Med.*, 49: 603.

DUNPHY, J.V., LITTMAN, A., HAMMOND, J.B., FORSTNER, G., DAHLQVIST, A. y CRANE, R.K. (1965) Intestinal lactase deficiency in adults. *Gastroenterology*, 49: 12.

EGGLETON, M.G. (1940) Some factors affecting the metabolic rate of alcohol. *J.Physiol.*, 98: 239.

ELLIOT, R.B., MAXWELL, G.M. y VAUSSER, N. (1967) Lactose maldigestion in Australian aboriginal children. *Med.J.Aust.*, 1: 46.

ESPINOS, D., ABOIN, J. y COTARELO, A. (1961) El valor de la curva de lactosa en clínica. *Rev.Clin.Esp.*, 107: 17.

EULER, H. von y SVANBERG, O. (1921) Uber Darm-Saccharase. *Z.f. Phys.Chem.*, 115: 43.

FIGUEROA, R.B. y KLOTZ, A. (1962a) Alterations of alcohol dehydrogenase and other hepatic enzymes following oral alcohol intoxication. *Amer.J.Clin.Nutr.*, 11: 235.

FIGUEROA, R.B., y KLOTZ, A. (1962b) Alterations of liver alcohol dehydrogenase and other hepatic enzymes in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology*, 42: 10.

FISCHER, J.E. (1957) Effects of feeding a diet containing lacto-

se upon  $\beta$ -D-galactosidase activity and organ development in the rat digestive tract. *Amer.J.Physiol.*, 188: 49.

FISCHER, J.E. y SUTTON, T.S. (1949) Effects of lactose on gastrointestinal motility: a review. *J.Dairy Sci.*, 32: 139 .

FISCHER, J.E. y SUTTON, T.S. (1953) Effects of previous lactose feeding upon intestinal absorption of lactose in rat. *J. Dairy Sci.*, 36: 7.

FISHER, R.B. y PARSONS, D.S. (1949) A preparation of surviving rat small intestine for the study of absorption. *J.Physiol.*, 110:36.

FISHER, R.B. y PARSONS, D.S. (1950) Glucose absorption from surviving rat small intestine. *J.Physiol.*, 110: 281.

FISHER, R.B. y PARSONS, D.S. (1953a) Glucose movements across the wall of the rat small intestine. *J.Physiol.*, 119: 210.

FISHER, R.B. y PARSONS, D.S. (1953b) Galactose absorption from the surviving small intestine of the rat. *J.Physiol.*, 119: 224.

FLATZ, G., SAENGUDOM, C. y SANGUANBHOKHANI, T. (1969) Lactose intolerance in Thailand. *Nature (Lond.)*, 221: 758.

FLICK, A.L., QUINTON, W.E. y RUBIN, C.E. (1961) A peroral hydraulic biopsy tube for multiple sampling at any level of the gas-

trointestinal tract. *Gastroenterology*, 40: 120.

FLOREY, H.W., WRIGHT, R.D. y JENNINGS, M.A. (1941) The secretions of the intestine. *Physiol.Rev.*, 21: 36.

FRIEDHANDLER, L. y QUASTEL, J.H. (1955) Absorption of sugars from isolated surviving intestine. *Arch.Biochem.Biophys.*, 56: 412.

GARCIA PAREDES, J. (1978) Deficiencia de disacaridasas. *Gastrum*, (Diarreas y Malabsorción, Tomo II), pp. 63-73.

GARCIA PAREDES, J. y LOSCOS VALERIO, J.M. (1980) Hipolactasia del adulto con síndrome completo de malabsorción. XIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Patología Digestiva. Libro Actas, p. 82.

GARCIA PAREDES, J. y LUIS-YAGUE SANCHEZ, J.R. (1978) Alteraciones de las disacaridasas intestinales en alcohólicos crónicos. VI Congreso Internacional de Gastroenterología. Libro Actas, p. 154.

GARCIA PAREDES, J. y LUIS-YAGUE SANCHEZ, J.R. (1980) Hipolactasia asintomática de presentación familiar. XIV Congreso de la Sociedad Española de Patología Digestiva. Libro Actas, p. 82.

GARCIA PAREDES, J. y TRUELOVE, S.C. (1971) Disaccharidase levels in the small intestine in patients with diarrhoea following vago-

tomy and pyloroplasty. Gut, 12: 207.

GARCIA PAREDES, J., VALENCIA RODRIGUEZ, C. y RINCON CAMPUZANO, C. (1980). Acción de los antimitóticos sobre las disacaridasas intestinales de ratas. XIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Patología Digestiva. Libro de Actas, p. 80.

McGEACHIN, R.L. y FORD, N.K. (1959) Distribution of amylase in the gastrointestinal tract of the rat. Amer.J.Physiol., 196: 972.

GILSANZ RICO, G., LOPEZ GONZALEZ, R., ESPINOS PEREZ, D., MUÑOZ DOMINGUEZ, F. y CUE SANZ, R. (1971) Extremada malnutrición por deficiencia de lactasa. Arch.Fac.Med.Madrid, XIX, 1: 37.

GIRADET, P., RICHTERICH, R. y AUTENER, I. (1964) Adaptation de la lactase intestinale a l'administration de la lactose chez le rat adulte. Helv.Physiol.Pharma.Acta, 22: 7.

GOEBELL, H. y BODE, C.H. (1971) Metabolic changes induced by ethanol. G.A, Martini and Ch.Bode,Eds., Springer-Verlang, Berlin, p.23.

GOLDBERG, L. y RYDBERG, U. (1969) Inhibition of ethanol metabolism in vivo by administration of pyrazole. Biochem.Pharmacol,18:1749.

GRAY, J.M. e INGELFINGER, F.J. (1965) Intestinal absorption of sucrose in man: the site of hydrolysis and absorption. Biochem. Pharmacol., 18: 1749.



GRAY, J.M. e INGELFINGER, F.J. (1966) Intestinal absorption of sucrose in man: interrelation of hydrolysis and monosaccharide product absorption. J.Clin.Invets., 45: 388.

GRAY, J.M. y SANTIAGO, N.A. (1966) Disaccharide absorption in normal and diseased human intestine. Gastroenterology, 51: 489.

GRAY, J.M. y SANTIAGO, N.A. (1969) Intestinal  $\beta$ -galactosidases. I. Separation and characterization of three enzymes in normal human intestine. J.Clin.Invest., 48: 716.

GREENFIELD, N.J., PIETRUSZKO, R., LIN, G. y LESTER, D. (1976) The effects of ethanol ingestion on the aldehyde dehydrogenase of rat liver. Biochim.Biophys.Acta, 428: 627.

GREAVES, J.P. y HOLLINGSWORTH, D.F. (1964) Changes in pattern of carbohydrate consumption in Britain. Proc.Nut.Soc., 23: 136.

GROOT, A.P. de y ENGEL, C. (1957) The detrimental effect of lactose: I. Growth experiments with rats. Neth.Milk & Dairy J., 11:270.

GROOT, A.P. de y HOOGENDORN, P. (1957) The detrimental effect of lactose: II. Quantitative lactase determinations in various mammals. Neth.Milk & Dairy J., 11: 290.

GRUNNET, N. y THIEDEN, H.I.D. (1972) Life Sci., 11: 983.

GRUNNET, N., QUISTORFF, B. y THIEDEN, H.I.D. (1973) Eur.J.Biochim., 40: 275.

GUDMAN-HØYER, E., JARNUM, S. y DAHLQVIST, A. (1969) Specific -- small-intestinal lactase deficiency in adults. Scand.J.Gastroenterol., 4: 377.

GUIX GARCIA, J., RODRIGO GOMEZ, J.M., APARISI QUEREDA, L., SERRA DESFILIS, M.A. y GARCIA-CONDE GOMEZ, F.J. (1974) Intolerancia a la lactosa en la población española. Rev.Esp.Enf.Ap.Dig., XLII,4:367.

HALSTED, C.H., CRIGGS, R.C. y HARRIS, J.W. (1967) The effect of alcoholism on the absorption of folic acid ( $^3\text{H}$ -PGA) evaluated by plasma levels and urine excretion. J.Lab.Clin.Med., 69: 116.

HALSTED, C.H., ROBLES, E.A. y MEZEY, E. (1971) Decreased jejunal uptake of labelled folic acid ( $^3\text{H}$ -PGA) in alcoholic patients: roles of alcohol and nutrition. New Eng.J.Med., 285: 701.

HALSTED, C.H., ROBLES, E.A. y MEZEY, E. (1973a) Distribution of ethanol in the human gastrointestinal tract. Amer.J.Clin.Nutr., 26: 831.

HALSTED, C.H., ROBLES, E.A. y MEZEY, E. (1973b) Intestinal malabsorption in folate deficient alcoholics. Gastroenterology, 64:526.

HASUMARA, Y., TESCHKE, R. y LIEBER, C.S. (1975) Acetaldehyde oxi-

dation by hepatic mitochondria: decrease after chronic ethanol consumption. Science, 189: 727.

HAWKINS, R.D. y KALANT, H. (1972) The metabolism of ethanol and its metabolic effects. Pharmacol.Rev., 24: 67.

HEILSKOV, N.S.C. (1952) Studies on animal lactase: II. Distribution in some of the glands of the digestive tract. Acta Physiol. Scand., 24: 84.

HEILSKOV, N.S.C. (1956) Adaptation to lactase. Nutr.Rev., 17: 65.

HOLZEL, A. (1964) Nutritional consequences of altered carbohydrate absorption in infancy and childhood. Proc.Nutr.Soc., 23: 123.

HOLZEL, A., SCHWARZ, V. y SUTCLIFFE, K.W. (1959) Defective lactose absorption causing malnutrition in infancy. Lancet, 1: 1126.

HORE, P. y MESSER, M. (1968) Studies on disaccharidase activities of the small intestine of the domestic cat and other carnivorous mammals. Comp.Biochem.Physiol., 24: 717.

HSIA, D.Y.Y., MAKLER, M., SEMENZA, G. y PRADER, A. (1966)  $\beta$ -galactosidase activity in human intestinal lactases. Biochim.Biophys. Acta, 113: 390.

HUBER, A.M. y GERSHOFF, S.N. (1975) Effects of zinc deficiency

on the oxidation of ratinol and ethanol in rats. J.Nutr., 105:1486.

[SBELL, H., FRASER, H.F., WIKLER, A., BELLEVILLE, R.E. y EISEN-  
MAN, A.J. (1955) Q.J.Stud.Alcoh., 16: 1.

ISHII, H., JOLY, J.G. y LIEBER, C.S. (1973) Effect of ethanol on  
the amount and enzyme activities of hepatic rough and smooth mi-  
crosomal membranes. Biochim.Biophys.Acta, 291: 411.

ISRAEL, Y., KALANT, H. y LAUFER, I. (1965) Effect of ethanol on  
the Na, K, Mg-stimulated microsomal ATPase activity. Biochem.Phar-  
macol., 14: 1803.

ISRAEL, Y., SALAZAR, I. y ROSENMAN, E. (1968) Inhibitory effect  
of alcohol on intestinal aminoacid transport in vivo and in vitro  
J.Nutr., 96: 499.

ISRAEL, Y., VIDELA, L., McDONALD, A. y BERNSTEIN, J. (1973) Me-  
tabolic alterations produced in the liver by chronic ethanol ad-  
ministration. Comparision between the effects produced bay etha-  
no and by thyroid hormones. Biochem.J., 134: 523.

JEEJEEBHOY, K.N., PHILLIPS, M.J., BRUCE-ROBERSTON, A., HO, J. y  
SODTKE, U. (1972) The acute effect of ethanol on albumin, fibri-  
nogen and transferrin synthesis in the rat. Biochem.J., 126: 1111.

JOHNSON, C.F. (1966) Intestinal invertase activity and a macromolecular repeating unit of hamster brush border plasma membrane. *Proc.Int.Cong.Electron.Microsc.*, 6: 389.

JOHNSON, S.R. (1949) Comparision of sugars in the purified diet of baby pigs. *Fed.Proc.*, 8: 387.

JOS, J., FREZAL, J., REY, J., LAMY, M. y WEGMANN, R. (1967a) La localisation histochimique des disaccharidases intestinales par un nouveau procide. *Ann.Histochim.*, 12: 53.

JOS, J., FREZAL, J., REY, J. y LAMY, M. (1967b) Histochemical localization of intestinal disaccharidases: aplication to peroral biopsy specimens. *Nature (Lond.)*, 213: 516.

KALANT, H. (1971) Absorption, diffusion, distribution and elimination of ethanol: effect on biological membranes. In the *Biology of Alcoholism* (Ed) Kissin, B. & Begleiter, H. pp 1-62. New York:Plenum Press.

KANAGHINIS, T., HATZIOANNOU, J., DELIARGYRIS, N., DANOS, N., ZOGRAFOS, N., KATSAS, A. y GARDIKAS, C. (1974) Primary lactase deficiency in Greek adults. *Dig.Dis.*, 19: 1021.

KEILIN, D. y HARTREE, E.F. (1945) Properties of catalase. Catalysis of coupled oxidation of alcohols. *Biochem.J.*, 39: 293.

KEUSCH, G.T., TRONCALE, F.J., THAVARAMARA, B., PRINYANONT, P., ANDERSON, P.R. y BHAMARAPRAVATHI, N. (1969) Lactase deficiency in Thailand: effect of prolonged lactose feeding. *Amer.J.Clin.Nutr.*, 22: 638.

KHANNA, J.M., KALANT, H. y LIN, G. (1972) Significance in vivo of the increase in microsomal ethanol oxidizing system (MEOS) after chronic administration of ethanol and drugs. *Biochem.Pharmacol.* 21: 2215.

KNUDSEN, K.B., BRADLEY, E.M., LECOCQ, F.R., BELLAMY, H.M. y WELSH J.D. (1968) Effect of fasting and refeeding on the histology and disaccharidase activity of the human intestine. *Gastroenterology*, 55:46.

KOLDOVSKY, O. y CHYTIL, F. (1965) Postnatal development of  $\beta$ -galactosidase activity in the small intestine of the rat. Effect of adrenalectomy and diet. *Biochem.J.*, 94: 266.

KOLDOVSKY, O., NOACK, R., SCHENK, G., JIRSOVA, V., HERINGOVA, A., BRANA, H., CHYTIL, F. y FRIEDERICH, M. (1965) Activity of  $\beta$ -galactosidase in homogenates and isolates microvilli fraction of jejunal mucosa from suckling rats. *Biochem.J.*, 96: 492.

KOLDOVSKY, O., HERINGOVA, A., JIRSOVA, V., CHYTIL, F. y HOSKOVA, J. (1966) Postnatal changes in  $\beta$ -galactosidase activity in the jejunum and ileum of mice, rabbits and guinea pigs. *Canad.J.Biochem.*, 44:523.

KOLDOVSKY, O., ASP, N.G. y DAHLQVIST, A. (1969) A method for the separate assay of "neutral" and "acid"  $\beta$ -galactosidase in homogenates of rat small-intestinal mucosa. *Anal.Biochem.*, 27: 409.

KORSTEN, M.A., MATSUZAKI, S., FEINMAN, L. y LIEBER, C.S. (1975) *N.Engl.J.Med.*, 292: 386.

KRAWITT, E.L. (1973) Ethanol inhibit calcium transport in rats. *Nature*, 243: 88.

KRAWITT, E.L. (1975) Effects of ethanol ingestion on duodenal calcium transport. *J.Lab.Clin.Med.*, 85: 665.

KREBS, H.A. (1975) The metabolism of ethanol. In *Topics in Gastroenterology*. Ed. Truelove & Trowell, pp 283. Blackwell Scientific publications Oxford.

KREBS, H.A. y PERKINS, J.R. (1970) The physiological role of liver alcohol dehydrogenase. *Biochem.J.*, 118: 636.

KRETCHMER, N. y SUNSHINE, P. (1967) Intestinal disaccharidase deficiency in the sea lion. *Gastroenterology*, 53: 123.

LANCET, EDITORIAL (1975) Lactase deficiency. 2: 910.

LANDER, H. (1963) Instruments used for gastrointestinal biopsy. *Aust.Ann.Med.*, 12: 238.

LARSEN, J.A. (1959a) Scand.J.Clin.Lab.Invest., 11: 340.

LARSEN, J.A. (1959b) Extrahepatic metabolism of ethanol in man. Nature (Lond.), 184: 1236.

LAWS, J.W. y NEALE, G. (1966) Radiological diagnosis of disaccharidase deficiency. Lancet, 2: 139.

LEUBE, W. (1868) Ueber Verdawungsproducte des Dunndarmsaftes. Centralblatt fur die Medici Wissenschaften, 6: 289.

LI, T.K. y THEORELL, H. (1969) Act.Chem.Scand., 23:892.

LI, T.K. (1977) Enzymology of human alcohol metabolism. Adv.Enzym., 45: 427.

LIEBER, C.S. y DeCARLI, L.M. (1970) Hepatic microsomal ethanol oxidizing system: in vitro characteristics and adaptive properties in vivo. J.Biol.Chem., 245: 2505.

LIEBER, C.S. y DeCARLI, L.M. (1972) The role of the hepatic microsomal ethanol oxidizing system. J.Pharm.Exp.Ther., 181: 279.

LIEBER, C.S. (1973) Hepatic and metabolic effects of alcohol. Gastroenterology, 65: 821.

LINDENBAUM, J. y LIEBER, C.S. (1969) Alcohol induced malabsorption of vit. B<sub>12</sub> in man. Nature, 224: 806.



LINDENBAUM, J. y LIEBER, C.S. (1975) Effects of chronic ethanol administration on intestinal absorption in man in the absence of nutritional deficiency. *An.New York Acad.Sci.*, 252: 228.

LINDENEG, O., MELLEMGAARD, K., FABRICIUS, J. y LUNDQUIST, F. -- (1964) Myocardial utilization of acetate, lactate and free fatty acids after ingestion of ethanol. *Clin.Sci.Mol.Med.*, 49: 603.

LINDROS, K.O., VIHMA, R. y FORSANDER, O.A. (1972) Utilization and metabolic effects of acetaldehyde and ethanol in the perfused rat liver. *Biochem.J.*, 126: 945.

LINDROS, K.O. (1975) *Finn.Found.Alcohol Stud.*, 23: 67.

LOSCOS VALERIO, J.M. y GARCIA PAREDES, J. (1978) Alteraciones de las disacaridasas intestinales después de tratamientos antimicrobóticos. VI Congreso Internacional de Gastroenterología. Madrid. Libro de Actas. Página, 197.

LUNDQUIST, F. y WOLTERS, H. (1958) The kinetics of alcohol elimination in man. *Acta Pharmacol.Toxicol.*, 14: 265.

LUNDQUIST, F., TYGSTROP, N., WINKLER, F., MELLEMGAARD, F. y MUNK-PETERSEN, S. (1962) Ethanol metabolism and production of free acetate in the human liver. *J.Clin.Invest.*, 41: 955.

MAKAR, A.B. y MANNERING, G.J. (1970) Kinetics of ethanol metabo-

lism in the intact rat and monkey. Biochem.Pharmacol., 19: 2017.

MADZAROVVA, J.N. (1978) Actividad disacaridasica en la población gitana en Checoslovaquia. VI Congreso Mundial de Gastroenterologia. Madrid. Libro de Actas, página, 200.

MALHOTRA, O.P. y PHILIP, G. (1964) Hydrolytic enzymes of mammalian intestines. I. Distribution of hydrolytic enzymes in goat and pig intestines. Ind.J.Med.Res., 52: 68.

MALHOTRA, O.P. y PHILIP, G. (1965) Hydrolytic enzymes of mammalian intestines. II. Distribution of hydrolytic enzymes in dog, guinea pig, squirrel, albino rat and rabbit intestines. Ind.J. Med.Res., 53: 410.

MARIN, G.A., CLARK, M.L. y SENIOR, J.R. (1969) Studies of malabsorption occurring in patients with Laennec's cirrhosis. Gastroenterology, 56: 727.

MARIN, G.A., WARD, N.L. y FISCHER, R. (1973) Effect of ethanol on pancreatic and biliary secretions in humans. Am.J.Dig.Dis.18:825.

MARJANEN, L. (1972) Biochem.J., 127: 633.

MENDEL, L.B. (1906) The alimentary enzymes of the embryo. Amer. J.Physiol., 15:xii.

MENDEL, L.B. y MITCHELL, P.H. (1907) Chemical studies on growth I. The inverting enzymes of the alimentary tract, specially in the embryo. *Amer.J.Physiol.*, 20: 81.

MENDELSON, J.H. y LADOU, J. (1964) *Q.J.Stud.Alcohol*, Suppl. 2: 14.

MENDELSON, J.H., STEIN, S. y MELLO, N.K. (1965) Effects of experimentally induced intoxication on metabolism of ethanol-1-C<sup>14</sup> in alcoholic subjects. *Metabolism*, 14: 1255.

MEZEY, E. (1975) Intestinal function on chronic alcoholism. *An.New York Acad.Sci.*, 252: 215.

MEZEY, E., JOW, E., SLAVIN, R.E. y TOBO, F. (1970) Pancreatic function and intestinal absorption in chronic alcoholism. *Gastroenterology*, 59: 657.

MEZEY, E. y ROBLES, E.A. (1974) Effects of phenobarbital administration on rates of ethanol clearance and on ethanol-oxidizing enzymes in man. *Gastroenterology*, 66: 248.

MEZEY, E. y TOBON, F. (1971) Rates of ethanol clearance and activity of the ethanol-oxidizing enzymes in chronic alcoholic patients. *Gastroenterology*, 61: 707.

McMICHAEL, H.B., WEBB, J. y DAWSON, A.M. (1967) The absorption of maltose and lactose in man. *Clin.Sci.*, 33: 135.

MIDDLETON, W.R.J., CARTER, E.A., DRUMMEY, G.D. e ISSELBACHER, K. J. (1971) Effect of oral ethanol administartion on intestinal cholesterogenesis in the rat. *Gastroenterology*, 60: 880.

MISRA, P.S., LEFEVRE, A., ISHII, H., RUBIN, E. y LIEBER, C.S. -- (1971) Increase of ethanol, meprobamate and phenobarbital metabolism after chronic ethanol administration in man and rats. --- *Am.J.Med.*, 51: 346.

MISTILIS, S.P. y BIRCHALL, A. (1969) Induction of alcohol dehydrogenase in the rat. *Nature*, 223: 199.

MISTILIS, S.P. y GARSKE, A. (1969) Induction of alcohol dehydrogenase in liver and gastrointestinal tract. *Aust.An.Med.*, 18: 227.

MISTILIS, S.P. y OCKNER, R.K. (1972) Effects of ethanol on endogenous lipids and lipoprotein metabolism in small intestine. *J.Lab.Clin.Med.*, 80: 34.

MORLEY, G., DAWSON, A. y MARS, V. (1968) Manual and auto-analyzer methods for measuring blood glucose using guaiacum and glucose oxidase. *Proc.Ass.Clin.Biochem.*, 5: 42.

MOSER, K., PAPENBERG, J. y von WARTBURG, J.P. (1969) *Enzymol.Biol. Clin.*, 9: 447.

MUSCULUS, F. y MERING, J. (1879) De l'action de la diastase, de

la saliva et du suc pancreatique sur l'almidon et sur le glycogene. Bull.Soc.Chi.(Paris), 31: 105.

NEALE, G. (1968) The diagnosis, incidence and significance of disaccharidase deficiency in adults. Proc.Roy.Soc.Med., 61: 1099.

NEWCOMER, A.D. y MCGILL, D.B. (1966) Distribution of disaccharidase activity in the small bowel of normal lactase-deficient subjects. Gastroenterology, 51: 481.

NEWCOMER, A.D. y MCGILL, D.B. (1976a) Disaccharidase activity in the small intestine: prevalence of lactose deficiency in 100 healthy subjects. Gastroenterology, 53: 890

NEWCOMER, A.D. y MCGILL, D.B. (1976b) Incidence of lactase deficiency in ulcerative colitis. Gastroenterology, 53: 890.

NEWCOMER, A.D., THOMAS, P.J., MCGILL, D.B. y HOFMAN, A.F. (1977) Lactase deficiency: a common genetic trait of the american indian. Gastroenterology, 72: 234.

NORDSTROM, C., DAHLQVIST, A. y JOSEFSSON, L. (1967) Quantitative determination of anzymes in different parts of the villi and crypts of rat small intestine. Comparision of alkaline phosphatase, disaccharidases and dipeptidases. J.Histochem.Cytochem., 15: 713.

ODA, T. y SEKI, S. (1965) Molecular structure and biochemical function of the microvilli membrane of intestinal epithelium -- cells with special emphasis on the elementary particles. *J.Electronmicrosc.*, 14: 210.

ODA, T. y SEKI, S. (1966) Molecular basis of structure and function of the plasma membrane of the microvilli of intestinal epithelial cells. *Proc.Int.Cong.Electronmicrosc.*, 6: 387.

ORME-JOHNSON, W.H. y ZIEGLER, D.E.(1965) Alcohol mixed function oxidase activity of mammalian liver microsomes. *Biochem.Biophys. Res.Comm.*, 21: 78.

OSHINO, N., JAMIESON, D., SUGANO, T. y CHANCE, B. (1975) Optical measurement of the catalase-hydrogen peroxide intermediate (compound I) in the liver of anesthetized rats and its implication to hydrogen peroxide production in situ. *Biochem.J.*, 146: 67.

OSHINO, N., OSHINO, R. y CHANCE, B. (1973) The characteristics of the "Peroxidatic" reaction of catalase in ethanol oxidation. *Biochem.J.*, 131: 555.

OWLES, W.H. (1937) Investigations of the functions of the small intestine in man by intestinal intubation. 2. Determination of diastase, invertase, erepsin, lipase and lactase in the pure juice of the small intestine. *Clin.Sci.*, 3: 11.

PAJARES GARCIA, J.M., MATE JIMENEZ, J. y LOZANO, F. (1975) Déficit de la actividad lactásica intestinal en enfermos alcohólicos crónicos. *Rev.Clin.Esp.*, 136,1: 27.

PARRILLA, R., OHKAWA, K., LINDROS, K.O., ZIMMERMAN, U.P., KOBAYASHI, K. y WILLIAMSON, J.R. (1974) Functional compartmentation of acetaldehyde oxidation in rat liver. *J.BIOL.Chem.*, 249 4926.

PAULLEY, J.W. (1954) Observations on the aetiology of idiopathic steatorrhoea. Jejunal and Lymph-node biopsy. *Brit.Med.J.*, 2: 1318.

PEÑA RAMIREZ, A.S. (1971) Disaccharidase activity of the human small intestinal mucosa. Tesis Doctoral, pp 36. Oxford. England.

PEÑA YÁÑEZ, A., PEÑA ANGULO, J.F. y GIL EXTREMERA. (1972) Malabsorción de lactosa en estudiantes españoles. *Rev.Esp.Enf.Ap.Digest.* 37: 421.

PETTY, A.M. y WENGER, J. (1970) Bacteremia following peroral biopsy of the small intestine. *Gastroenterology*, 59: 140.

PFEIFFER, C.J. y DEBRO, J.R. (1966) Stress and dietary influence on the direct oxidative pathway of carbohydrate metabolism in the intestine. *Arch.Int.Physiol.*, 74: 97.

PIROLA, R.C. (1967) Rapid duodenal intubation with metoclopramide. *Amer.J.Dig.Dis.*, 12: 913.

PLIMMER, R.H.A. (1906) On the presence of lactose in the intestines of animals and on the adaptation of the intestine to lactose. *J.Physiol.*, 35: 20.

PROSPER, J., MURRAY, R.L. y KERN, F. (1968) Protein starvation and the small intestine. II. Disaccharidase activities. *Gastroenterology*, 55: 223.

RAB, S.M. y BASEER, A. (1976) High intestinal lactase concentration in adult Pakistanis. *Br.Med.J.*, 1: 436.

RAMBAUD, J.C., SRAER, J.D., VIDON, N., FABIA, F. y BERNIER, J.J. (1968) Asortion intestinale du glucose et du lactose chez l'homme. *Biologie et Gastroenterologie*, 1: 61.

RAWAT, A.K. y JURIJAMA, K. (1972) Contribution of "substrate shuttles" in the transport of extramitochondrial reducing equivalents by hepatic mitochondria from chronic alcohol-fed mice. *Arch.Biochem.Biophys.*, 152: 44.

RICHERT, D.A. y WESTERFIELD, W.W. (1957) Acetaldehyde oxidation in molybdenum deficiency. *J.Biol.Chem.*, 227: 533.

ROACH, M.K., REESE, W.N. y CREAVER, P.J. (1969) Ethanol oxidation in the microsomal fraction of rat liver. *Biochem.Biophys.Res. Commun.*, 36: 596.



ROBLES, E.A., MEZEY, E., HALSTED, C.H. y SCHUSTER, M. (1972) Effect of ethanol on intestinal motility in man (abstract). *Gastroenterology*, 67: 799.

RODGERS, J.G. y O'BRIEN, R.J. (1975) The effect of acute ethanol treatment on lipid reesterifying enzymes of the rat small bowel. *Am.J.Dig.Dis.*, 20: 354.

ROGGIN, G.M., IBER, F.L., KATER, R.M.H. y TOBON, F. (1969) Malabsorption in the chronic alcoholic. *Johns Hopkins Med.J.*, 125:321.

ROHMANN, F. y LAPPE, J. (1895) Ueber die lactase des Dunndarms. *Ber.Deutsch.Chem.Gesell.*, 28: 2506.

ROHMANN, F. y NAGANO, J. (1903) Ueber die resorption und die fermentative Spaltung der disaccharide in Dunndarm des ausgewachsenen Hundes. *Arch.Physiol.Pfluger's Arch.*, 95: 533.

ROSENSWEIG, N.S. y HERMAN, R.H. (1968) Control of jejunal sucrose and maltase activity by dietary sucrose or fructose in man. A model for the study of enzyme regulation in man. *J.Clin.Invest.*, 47: 2253.

ROSENSWEIG, N.S. y HERMAN, R.H. (1969) Diet and disaccharidases. *Amer.J.Clin.Nutr.*, 22: 99.

ROSENSWEIG, N.S. (1975) Diet and intestinal enzyme adaptation:

implications for gastrointestinal disorders. Amer.J.Clin.Nutr., 28: 648.

ROTHSCHILD, M.A., ORATZ, M., MONGELLI, J. y SCHREIBER, S.S. --- (1971) Alcohol-induced depression of albumin synthesis: reversed by tryptophan. J.Clin.Invest., 50: 1812.

ROYER, M., CORXATTO, O., BIEMPICA, L. y BALCAZAR MORRISON, A.J. (1955) Biopsia duodenal por aspiración bajo control radioscópico. Prensa Médica Argentina, 42: 2515.

RUBIN, E., BACCHIN, P., GANG, H. y LIEBER, C.S. (1970) Lab.Invest., 22: 569.

RUBIN, E. y DOBBINS, W.O. (1965) Peroral biopsy of the small intestine. A review of its diagnostic usefulness. Gastroenterology, 49: 676.

RUBIN, E., RYBAK, B.J., LINDENBAUM, J., GERSON, C.D., WALKER, G. y LIEBER, C.S. (1972) Ultrastructural changes in the small intestine induced by ethanol. Gastroenterology, 63: 801.

RUBINO, A., ZIMBALATTI, F. y AURICCHIO, S. (1964) Intestinal disaccharidase activities in adult and suckling rats. Biochim.Biophys.Acta, 92: 305.

SAHI, T. (1978) Dietary lactose and the aetiology of human small

intestinal hypolactasia. Gut, 19: 1074.

SAHI, T., ISOKOSKI, M., JUSSILA, J. y LAUNIALA, K. (1972) Lactose malabsorption in Finnish children of school age. Acta Pediat. Scand., 61: 11.

SAHI, T. y LAUNIALA, K. (1978) Manifestation and occurrence of selective adult-type lactose malabsorption in Finnish teenagers. A follow up study. Amer.J.Dig.Dis.

SHAH, M.N., CLANCY, B.A. e IBER, F.L. (1972) Comparison of blood clearance of ethanol and tolbutamide and the activity of hepatic ethanol-oxidizing and drug-metabolizing enzymes in chronic alcoholic subjects. Amer.J.Clin.Nutr., 25: 135.

SAKULA, J. y SHINER, M. (1957) Coeliac disease with atrophy of the small intestine mucosa. Lancet, 2: 876.

SALEM, S.N. (1965) Small-intestinal biopsy. Lancet, 1: 674.

SALEM, S.N., SALT, R.H. y TRUELOVE, S.C. (1965) Crosby small-intestinal capsule with radio-opaque tube and latex sheath. Gut, 6: 99

SANTINI, R. Jr., AVILES, J. y SHEEHY, T.W. (1960) Sucrase activity in the intestinal mucosa of patients with sprue and normal subjects. Amer.J.Dig.Dis., 5: 1059.

SEMENZA, G. y AURICCHIO, S. (1962) Chromatographic separation of human intestinal disaccharidases. *Biochim.Biophys.Acta*, 65: 173.

SEMENZA, G., AURICCHIO, S. y RUBINO, A. (1965) Multiplicity of human intestinal disaccharidases. 1. chromatographic separation of maltases and two lactases. *Biochim.Biophys.Acta*, 96: 487.

SENEWIRATNE, B., THAMBIPILLAI, S. y PERERA, H. (1977) Intestinal lactase deficiency in Ceylon (Sri Lanka). *Gastroenterology*, 72: 1257.

SHATIN, R. (1966) Lactase deficiency in Uganda. *Lancet*, 2: 498.

SHEEHY, T.W. (1964) Intestinal biopsy. *Lancet*, 1: 959.

SHINER, M. (1956a) Duodenal biopsy. *Lancet*, 1: 17.

SHINER, M. (1956b) Jejunal biopsy tube. *Lancet*, 1: 85.

SHINER, M. (1959) Small-intestinal biopsy: diagnostic and research value. *Proc.Roy.Soc.Med.*, 52: 10.

SHORE, L.E. y TEBB, M.C. (1892) On the transformation of maltose to dextrose. *J.Physiol.*, 13:xix.

SMALL, M., LONGARINI, A. y ZAMCHEK, N. (1959) Disturbances of digestive physiology following acute drinking episodes in "skid-row" alcoholics. *Mer.J.Med.*, 27: 575.

SOLS, A. y de la FUENTE, G. (1957) Glucosa oxidasa en análisis. Rev.Esp.Fisiol., 13: 231.

SOLS, A. y de la FUENTE, G. (1961) Hexokinase and others enzymes of sugar metabolism in the intestine. In "Methods in medical research", vol. 9, Quastel, J.H. (Ed), pp. 302-309. Year book Medical Publishers, Chicago.

SPENCER, R.P., BRODY, K.R. y LUTTERS, B.M. (1964) Some effects of ethanol on the gastrointestinal tract. Amer.J.Dig.Dis.,9: 599.

STARLING, E.H. (1911) "Recent advances in the physiology of digestion", Lecture X, The intestinal juice. pp 120-128. 2nd. edit. London.

SUN, D.C.H., ALBACETE, R.A. y CHEN, J.K. (1967) Malabsorption studies in cirrhosis of the liver. Arch.In.Med., 119: 567.

SUND, H. y THEORELL, H. (1963) The ezymes, vol. 7, pp.25. Edit. Boyer, P.D., Lardhy, H.A. y Myrback, K. Academic Press, New York.

SWAMINATHAN, N. y RADHAKRISHNAN, A.N. (1967) Studies on intestinal disaccharidases: Part II. Specificity of monkey intestinal  $\beta$ -galactosidases. Ind.J.Biochem., 4: 64.

SZE, P.Y. (1975) Biochem.Med., 14: 156.

SZE, P.Y., YANAI, J. y GINSBURG, B.E. (1976) Biochem.Pharmacol., 25: 215.

TEBB, M.C. (1894) On the transformation of maltose to dextrose. J.Physiol., 15: 421.

THEORELL, H., CHANCE, B., YONETANI, T. y OSHINO, N. (1973) The combustion of alcohol and its inhibition by 4-methyl pyrazole in perfused rat livers. Arch.Bioche.Biophys., 151: 434.

THEORELL, H. y YONETANI, T. (1963) Biochim.Z., 338: 537.

THIEDEN, H.I.D. (1971) Acta Chem.Scand., 25: 3421.

THOMSOM, A.L., BAKER, H. y LEEVY, C.M. (1970) Patterns of <sup>35</sup>S-thyamine hydrochloride absorption in the malnourished alcoholic patient. J.Lab.Clin.Med., 76: 34.

THURMAN, R.G., LEY, H.G. y SCHOLZ, R. (1972) Hepatic microsomal ethanol oxidation, hydrogen peroxide formation and role of catalase. Eu.J.Biochem., 25: 420.

THURMAN, R.G., McKENNA, W.R., BRENTZEL, H.J. y HESSE, S. (1975) Significant pathways of hepatic ethanol metabolism. Fed.Proc., 34: 2075.

THURMAN, R.G., McKENNA, W.R. y McCAFFREY, T.B. (1976) Pathways

responsible for the adaptive increase in ethanol utilization following chronic treatment with ethanol: inhibitor studies with the hemoglobin-free perfused rat liver. *Mo.Pharmacol.*, 12: 156.

TOBON, F. y MEZEY, E. (1971) Effect of ethanol administration on hepatic ethanol and drugmetabolising enzymes and on rates of ethanol degradation. *J.Lab.Clin.Med.*, 77: 110.

TOMASULO, P.A., KATER, R.M.U. e IBER, F.L. (1968) Impairment of thiamine absorption in alcoholism. *Amer.J.Clin.Nutr.*, 21: 1340.

TOMENIUS, J. (1950) An instrument for gastrobiopsies. *Gastroenterology*, 15: 498.

TORRALBA, A. (1961) Glicosidasas y otros enzimas del intestino delgado de rata durante los periodos fetal y postnatal. VI Journées Biochimiques Latines, Geneve.

TREMOLIERIS, J. y CARRE, L. (1961) *Rev.Alcohol*, 7: 202

TRONCALE, F.J., KEUSCH, G.T. y MILLER, L.H. (1967) Normal absorption in Thai subjects with nonspecific jejunal abnormalities. *Brit.Med.J.*, 4: 578.

TUBBY, A.H. y MANNING, T.D. (1891) A research on the properties of human succus entericus, with a few notes on absorption by the bowel and intraabdominal pressure. *Guy's Hosp.Rep.*, 48: 271.

TYGSTRUP, N., RANEK, L., RAMSOE, K. y KEIDING, S. (1974) Alcohol and aldehyde metabolizing systems. R.G. Thurman, T.Yonetani, R.J.Williamson and B.Chance, Eds. Academic Press, New York, p.469.

TYGSTRUP, N., WINKLÉR, K. y LUNDSQUIST, F. (1965) The mechanism of the fructose effect on the ethyl alcohol metabolism of the human liver. J.Clin.Invest., 44: 817.

UGARTE, G., PEREDA, T., PINO, M.E. e ITURRIAGA, H. (1972) Influence of alcohol intake, lenght of abstinence and meprobamate on the rate of ethanol metabolism in man. Q.J.Stud.Alcohol, 33: 698.

VAZQUEZ, C., ESCOBAR, H., POLANCO, I., CODOCEO, R. y VITORIA, J.C. (1975) Malabsorción de los hidratos de carbono en el niño. An. Esp.Pediat., 8: 105.

WAGNER, J.G., WILKINSON, P.K., SEDMAN, A.J., KAY, D.R. y WEIDLER, D.J. (1976) J.Pharmacol.Sci., 65: 152.

WALLGREN, H. y BERRY, H. (1970) Actions in alcohol, vol.2, p.261 Amsterdam. Elsevier Publishing.

Von WATBURG, J.P. y PAPENBERG, J. (1966) Alcohol dehydrogenase and ethanol metabolism. Psychosomatic Medicine, 28 (11): 405.



WAYMOUTH REID, E. (1900) Intestinal absorption of maltose. *J.Physiol.*, 26: 427.

WEIJERS, H.A., van de KAMER, J.H., MOSSEL, D.A. y DICKE, W.K. ---  
(1960) Diarrhoea caused by deficiency of sugar-splitting enzymes  
(preliminary communication). *Lancet*, 2: 296.

WEIJERS, H.A., van de KAMER, J.H., DICKE, W.K. e IJSSELING, J. --  
(1961) Diarrhoea by deficiency of sugar-splitting enzymes. *Acta  
Pediat.*, 50: 55.

WELSH, J.D. (1970) Isolated lactase deficiency in humans: report  
on 100 patients. *Medicine*, 49: 257.

WELSH, J.D. y WALKER, A. (1965) Intestinal disaccharidase and al-  
kaline phosphatase activity in the dog. *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.*, 120 525.

WIDDICOMBE, J.H. (1902) On the digestion of cane sugar. *J.Physiol.*  
28: 175.

WILSON, T.H. y VINCENT, T.N. (1955) Absorption of sugars in vi-  
tro by the intestine of the golden hamster. *J.Biol.Chem.*, 216: 851.

.. WILSON, T.H. y WISEMAN, G. (1954) The use of sacs of everted ---  
small intestine for the study of the transference of substances  
from the mucosal to serosal surface. *J.Physiol.*, 123: 116.

WINKLER, K., LUNDSQUIST, F. y TYGSTROP, N. (1971) Metabolic changes induced by alcohol, p.31. G.A. Martini y Ch. Bode, Eds., ---- Springer-Verlag. Berlin.

WINKLER, K., LUNDSQUIST, F. y TYGSTROP, N. (1969) Scand.J.Clin. Lab.Invest., 23: 59.

WOOD, I.J., DOIG, R.K., MOTTERAM, R. y HUGHES, A. (1949) Gastric biopsy. Report on 55 biopsies using a new flexible gastric biopsy tube. Lancet, 1: 18.

YUDKIN, J. (1964) Patterns and trends in carbohydrate consumption and their relation to disease. Proc.Nut.Soc., 23: 149.

ZOPPI, G., HADORN, G., GITZELMANN, R., KISTLER, H. y PRADER, A. (1966) Intestinal  $\beta$ -galactosidase activities in malabsorption syndroms. Gastroenterology, 50: 557.

- 230 -

- 9 -

INDICE DE TABLAS

Y

FIGURAS

## CAPITULO 9

### 9.1. INDICE DE TABLAS

	<u>PAGINA</u>
TABLA I .- COMPLICACIONES DE LA BIOPSIA INTESTINAL .....	16
" II .- NOMENCLATURA Y PROPIEDADES DE LAS -GALACTOSIDAS DEL INTESTINO DELGADO HUMANO .....	26
" III .- PRINCIPALES CUADROS CLINICOS ASOCIADOS CON DEFICITS SECUNDARIOS DE DISACARIDASAS .....	49
" IV .- INCIDENCIA DE HIPOLACTASIA EN ELGUNAS POBLACIONES, AUTOR, AÑO EN QUE SE DESCRIBIÓ Y METODO ....	51
" V .- REPRODUCTIVIDAD DEL METODO DE DETERMINACION DE DISACARIDASAS, PACIENTE 1º .....	95
" VI .- REPRODUCTIVIDAD DEL METODO DE DETERMINACION DE DISACARIDASAS, PACIENTE 2º .....	96
" VII .- REPRODUCTIVIDAD DEL METODO DE DETERMINACION DE DISACARIDASAS, PACIENTE 3º .....	97
" VIII .- 47 VOLUNTARIOS SANOS INCLUYENDO SEXO, EDAD, TIEMPO DE INTUBACION, NECESIDAD O NO DE PRIMPERAN E INGESTA DE LECHE .....	114
" IX .- 47 VOLUNTARIOS SANOS. ASPECTO MUCOSA AL MICROSCOPIO DE DISECCION .....	115
" X .- 47 VOLUNTARIOS SANOS. VALORES DE DISACARIDASAS ..	118
" XI .- INDIVIDUOS VOLUNTARIOS CON MENOS DE 2U DE LACTASA EN LA PRIMERA DETERMINACION, SEGUNDA DETERMINACION, TEST DE TOLERANCIA LACTOSA Y SINTOMAS .....	120
" XII .- VALORES DE DISACARIDASAS EN 30 SUJETOS NORMALES .	123
" XIII .- VALORES DE DISACARIDASAS EN 17 SUJETOS HIPOLACTASICOS.....	125

	<u>PAGINA</u>
TABLA XIV .- VALORES DE DISACRIDASAS EN 12 VOLUNTARIOS SANOS ANTES DE LA INGESTA DE ALCOHOL .....	128
" XV .- VALORES DE LACTASA EN 12 VOLUNTARIOS SANOS ANTES Y 2 Y 24 HORAS DESPUES DE LA INGESTA DE ALCOHOL .....	129
" XVI .- VALORES DE SUCRASA EN 12 VOLUNTARIOS SANOS ANTES Y 2 Y 24 HORAS DESPUES DE LA INGESTA DE ALCOHOL .....	132
" XVII .- VALORES DE MALTASA EN 12 VOLUNTARIOS SANOS ANTES Y 2 Y 24 HORAS DESPUES DE LA INGESTA DE ALCOHOL .....	135
" XVIII .- VALORES DE DISACARIDASAS Y ASPECTO DE LA MU- COSA INTESTINAL EN 42 ALCOHOLICOS CRONICOS SIN HEPATO NI PANCREOPATIA CRONICAS .....	150
" XIX .- VALORES DE DISACARIDASAS Y ASPECTO DE LA MU- COSA INTESTINAL EN 22 ALCOHOLICOS CRONICOS CON HEPATOPATIA CRONICA .....	155
" XX .- VALORES DE DISACARIDASAS Y ASPECTO DE LA MU- COSA INTESTINAL EN 6 ALCOHOLICOS CRONICOS CON PANCREOPATIA CRONICA .....	159

## 9.2. INDICE DE FIGURAS

### PAGINA

FIG. 1 .-	ABSORCION Y ACUMULACION INTRALUMINAL MONOSACARIDOS .	19
FIG. 2 .-	ENZIMAS QUE SE ENCUENTRAN EN LA MEMBRANA DE LAS MICROVELLOSIDADES .....	30
FIG. 3 .-	EFFECTOS FISIOLOGICOS DEL ETANOL EN LA ETIOPATOGENIA DE LA DIARREA .....	77
FIG. 4 .-	FUNDA DE LATEX DE LA CAPSULA DE CROSBY-KUGLER .....	83
FIG. 5 .-	CAPSULA DE CROSBY-KUGLER .....	83
FIG. 6 .-	CAPSULA DE WATSON-CROSBY .....	83
FIG. 7 .-	FLUOROSCOPIA DE LA CAPSULA DE CROSBY LOCALIZADA EN EL ANGULO DE TREITZ .....	84
FIG. 8 .-	HOMOGENIZADOR DE CRISTAL .....	92
FIG. 9 .-	MICROSCOPIA DISECCION NORMAL. PATRON EN "DEDOS" ....	100
FIG. 10 .-	MICROSCOPIA DISECCION NORMAL. PATRON EN "HOJAS" ....	100
FIG. 11 .-	MICROSCOPIA DISECCION NORMAL. "RUGOSIDADES" .....	100
FIG. 12 .-	MICROSCOPIA DISECCION PATOLOGICA. "CIRCUNVOLUCIONES" .....	101
FIG. 13 .-	MICROSCOPIA DISECCION PATOLOGICA. MUCOSA "PLANA" ...	101
FIG. 14 .-	MICROSCOPIA OPTICA. VELLOSIDADES NORMALES .....	102
FIG. 15 .-	MICROSCOPIA OPTICA. ANORMALIDADES MENORES VELLOSIDADES .....	102
FIG. 16 .-	MICROSCOPIA OPTICA. ATROFIA PARCIAL VELLOSIDADES ...	103
FIG. 17 .-	MICROSCOPIA OPTICA. ATROFIA SUBTOTAL VELLOSIDADES ..	103
FIG. 18 .-	RADIOLOGIA TRANSITO INTESTINAL NORMAL (ANTES DE LACTOSA) .....	106
FIG. 19 .-	RADIOLOGIA TRANSITO INTESTINAL ANORMAL (DESPUES DE LACTOSA) .....	106
FIG. 20 .-	ASPECTO MUCOSA INTESTINAL AL MICROSCOPIO DE DISECCION EN 47 VOLUNTARIOS SANOS .....	116

	<u>PAGINA</u>
FIG. 21 .- VALORES DE DISACARIDASAS EN 47 VOLUNTARIOS SANOS ,	119
FIG. 22 .- MAXIMO ASCENSO EN EL L.T.T. DE GLUCOSA SANGUINEA EN 17 SUJETOS HIPOLACTASICOS .....	122
FIG. 23 .- VALORES DE LACTASA EN EL ALCOHOLISMO AGUDO .....	131
FIG. 24 .- VALORES DE SUCRASA EN EL ALCOHOLISMO AGUDO .....	133
FIG. 25 .- VALORES DE MALTASA EN EL ALCOHOLISMO AGUDO .....	136
FIG. 26 .- MICROSCOPIA DISECCION NORMAL ANTES DE LA INGESTA DE ALCOHOL .....	138
FIG. 27 .- MICROSCOPIA OPTICA NORMAL ANTES DE LA INGESTA DE ALCOHOL .....	138
FIG. 28 .- MICROSCOPIA DISECCION NORMAL 2 HORAS DESPUES DE LA INGESTA DE ALCOHOL .....	139
FIG. 29 .- MICROSCOPIA OPTICA NORMAL 2 HORAS DESPUES DE LA INGESTA DE ALCOHOL .....	139
FIG. 30 .- MICROSCOPIA DISECCION NORMAL 24 HORAS DESPUES DE LA INGESTA DE ALCOHOL .....	140
FIG. 31 .- MICROSCOPIA OPTICA NORMAL 24 HORAS DESPUES DE LA INGESTA DE ALCOHOL .....	140
FIG. 32 .- ULTRAMICROSCOPIA. MICROVELLOSIDADES NORMALES A LAS 2 HORAS DE INGESTA DE ALCOHOL .....	141
FIG. 33 .- ULTRAMICROSCOPIA. MITOCONDRIAS NORMALES A LAS 2 HORAS DE INGESTA DE ALCOHOL .....	142
FIG. 34 .- ULTRAMICROSCOPIA. R.E.L. DILATADO CON CUERPOS LI- PIDICOS EN SU INTERIOR 2 HORAS DESPUES ALCOHOL ...	143
FIG. 35 .- ULTRAMICROSCOPIA. MICROVELLOSIDADES NORMALES A LAS 2 HORAS INGESTA ALCOHOL .....	144
FIG. 36 .- ULTRAMICROSCOPIA. MITOCONDRIAS NORMALES A LAS 24 HORAS DE INGESTA DE ALCOHOL .....	145
FIG. 37 .- ULTRAMICROSCOPIA. R.E.L. DILATADO A LAS 24 HORAS INGESTA DE ALCOHOL .....	146

	<u>PAGINA</u>
FIG. 38 .- ULTRAMICROSCOPIA. CUERPOS LIPIDICOS EN EL INTERIOR DEL R.E.L. 24 HORAS DESPUES INGESTA ALCOHOL	147
FIG. 39 .- MICROSCOPIA DISECCION PATOLOGICA ("CIRCUNVOLUCIONES") EN CASO Nº 20 ALCOHOLICOS CRONICOS SIN HEPATO NI PANCREOPATIA	152
FIG. 40 .- MICROSCOPIA DISECCION PATOLOGICA ("CIRCUNVOLUCIONES") EN CASO Nº 33 ALCOHOLICOS CRONICOS SIN HEPATO NI PANCREOPATIA	152
FIG. 41 .- MICROSCOPIA DISECCION NORMAL. EJEMPLO DE ALCOHOLICOS CRONICOS SIN HEPATO NI PANCREOPATIA	153
FIG. 42 .- MICROSCOPIA DISECCION NORMAL. EJEMPLO DE ALCOHOLICOS CRONICOS SIN HEPATO NI PANCREOPATIA	153
FIG. 43 .- VALORES DE DISACARIDASAS EN ALCOHOLICOS CRONICOS SIN HEPATO NI PANCREOPATIA	154
FIG. 44 .- MICROSCOPIA DISECCION NORMAL. EJEMPLO DE ALCOHOLICO CRONICO CON HEPATOPATIA CRONICA	157
FIG. 45 .- MICROSCOPIA DISECCION NORMAL. EJEMPLO DE ALCOHOLICO CRONICO CON HEPATOPATIA CRONICA	157
FIG. 46 .- VALORES DE DISACARIDASAS EN ALCOHOLICOS CRONICOS CON HEPATOPATIA CRONICA	158
FIG. 47 .- MICROSCOPIA DISECCION NORMAL. EJEMPLO DE ALCOHOLICO CRONICO CON PANCREOPATIA CRONICA	161
FIG. 48 .- MICROSCOPIA DISECCION NORMAL. EJEMPLO DE ALCOHOLICO CRONICO CON PANCREOPATIA CRONICA	161
FIG. 49 .- VALORES DE DISACARIDASAS EN ALCOHOLICOS CRONICOS CON PANCREOPATIA CRONICA	162
FIG. 50 .- MICROSCOPIA DISECCION PATOLOGICA ("CONVOLUTED") EN PACIENTE CON HIPOLACTASIA	180
FIG. 51 .- MICROSCOPIA OPTICA PATOLOGICA (ATROFIA PARCIAL DE LAS VELLOSIDADES) EN PACIENTE CON HIPOLACTASIA	180
FIG. 52 .- MICROSCOPIA DISECCION NORMAL. MISMO PACIENTE FIG. 50 DESPUES DE TRATAMIENTO	181



- 236 -

FIG. 53 .- MICROSCOPIA OPTICA NORMAL. MISMO PACIENTE FIG. 51  
DESPUES DE TRATAMIENTO ..... 181

.oOo.



BIBLIOTECA